

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät  
für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-  
Universität München**



**Synthese hochfunktionalisierter Indolin-2-one als Histon-  
Deacetylase-Inhibitoren**

Duc Nghia Ong  
aus  
Geilenkirchen

2016



### Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

### Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 15.09.2016

---

Nghia Ong

Dissertation eingereicht am 15.09.2016

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Letzel

Mündliche Prüfung am 28.10.2016





*Meiner Familie*



## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Franz Bracher für die stets großzügige Unterstützung meiner Arbeit.

Ferner möchte ich mich bei den Mitgliedern der Prüfungskommission, insbesondere bei Herrn Professor Dr. Thomas Letzel für die freundliche Übernahme des Koreferats bedanken.

Ebenso danke ich den Teams der Analytikabteilungen der Chemie und Pharmazie für die Durchführung NMR- und IR-spektroskopischer, massenspektrometrischer Messungen und die Aufnahme und Berechnung von Kristallstrukturen.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen aktuellen und ehemaligen Kollegen für die gute Zusammenarbeit und wertvollen Gespräche.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Großeltern und Silvia für ihre Unterstützung und Geduld.



*Absorb what is useful, discard what is not, add what is uniquely your own.*

Lee Jun-Fan



# INHALTSVERZEICHNIS

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Epigenetik</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Sirtuine</b>	<b>4</b>
1.2.1	Mechanismus der Deacetylierung	4
1.2.2	Sirt1–7 und ihre wesentlichen Funktionen	5
1.2.3	Sirtuin-Inhibitoren	6
<b>2</b>	<b>THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG</b>	<b>9</b>
<b>2.1</b>	<b>Thema – Synthese hochfunktionalisierter Indolin-2-one als Histon-Deacetylase-Inhibitoren</b>	<b>9</b>
<b>2.2</b>	<b>Syntheseplanung</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>SYNTHESEN</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Synthese der zentralen Bausteine 19 und 35</b>	<b>16</b>
3.1.1	Synthese von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on ( <b>19</b> )	16
3.1.1.1	Synthese von 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen ( <b>21</b> )	17
3.1.1.2	Synthese von 5-Brom-2,3-dichloranilin ( <b>22</b> )	18
3.1.1.3	Versuche zur Synthese von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on ( <b>19</b> ) via Cyclisierung von <i>N</i> -(3-Brom-5,6-dichlorphenyl)-2-chloracetamid ( <b>26</b> )	20
3.1.1.4	Synthese von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on ( <b>19</b> ) über ein Indolin-2,3-dion als Zwischenstufe	21
3.1.1.5	Synthese von <i>N</i> -(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid ( <b>23</b> )	21
3.1.1.6	Synthese von <i>N</i> -(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid ( <b>23</b> ) über 1-[2-((5-Brom-2,3-dichlorphenyl)amino)-2-oxoethyl]pyridin-1-iumchlorid ( <b>27</b> )	24
3.1.1.7	Synthese von <i>N</i> -(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid ( <b>23</b> ) mit 2,2-Diacetoxyacetylchlorid ( <b>29</b> )	26
3.1.1.8	Cyclisierung und Reduktion zu 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on ( <b>19</b> )	28
3.1.2	Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on ( <b>35</b> )	29
3.1.2.1	Synthese von 5-Iod-2,3-dichlornitrobenzen ( <b>31</b> )	30
3.1.2.2	Versuche zur „aromatischen Finkelstein-Reaktion“	31
3.1.2.3	Synthese von 5-Iod-2,3-dichloranilin ( <b>32</b> )	35
3.1.2.4	„Aromatische Finkelstein-Reaktion“ unter konventionellen Bedingungen	37
3.1.2.5	Synthese von <i>N</i> -(2,3-Dichlor-5-iodphenyl)-2-isonitrosoacetanilid ( <b>33</b> )	39
3.1.2.6	Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion ( <b>34</b> )	40
3.1.2.7	Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on ( <b>35</b> )	41
<b>3.2</b>	<b>Synthese von an Position 4 modifizierten 3-Arylidenindolin-2-onen</b>	<b>42</b>
3.2.1	Modifikationen an Position 4 der Indolin-2-one <b>19</b> und <b>35</b>	46
3.2.1.1	Suzuki-Reaktion	47
3.2.1.2	Heck-Reaktion	52

## INHALTSVERZEICHNIS

3.2.1.3	Sonogashira-Reaktion	53
3.2.1.4	Ullmann-Reaktion	56
3.2.1.5	Hartwig-Buchwald-Reaktion	58
3.2.1.6	Stille-Reaktion	59
3.2.1.6.1	Synthese von 6,7-Dichlor-4-(1-ethoxyvinyl)indolin-2-on ( <b>70</b> ) und 4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on ( <b>69</b> )	60
3.2.1.6.1.1	Reduktive Aminierung (Teil 1)	66
3.2.1.6.1.1.1	CH-Acidität von 4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on ( <b>69</b> )	68
3.2.1.6.2	Synthese von (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on ( <b>73</b> )	69
3.2.1.6.2.1	Reduktive Aminierung (Teil 2)	70
3.2.1.6.3	Synthese von 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on ( <b>77</b> )	73
3.2.2	Heterocyclisches aromatisches Anion und Auswirkung auf die Synthesestrategie	74
3.2.3	Alternative Synthesestrategien	79
3.2.3.1	Alternative Synthesestrategie I - Funktionalisierung auf früheren Synthesestufen	79
3.2.3.1.1	Alternative Synthesestrategie I - Funktionalisierung der späteren Position 4 auf früheren Synthesestufen	79
3.2.3.1.1.1	Einführung der Substituenten auf der Stufe der Aniline <b>22</b> bzw. <b>32</b>	79
3.2.3.1.1.1.1	Ullmann-Reaktion auf der Stufe der Aniline <b>22</b> bzw. <b>32</b>	80
3.2.3.1.1.1.2	Sonogashira-Reaktion auf der Stufe der Aniline <b>22</b> bzw. <b>32</b>	82
3.2.3.1.1.2	Versuch zur Cyclisierung der Isonitrosoacetanilide <b>81</b> und <b>82</b>	84
3.2.3.1.2	Versuche zur Synthese von 3-Arylidenindolin-2-onen mit Hilfe einer Palladium-katalysierten aromatischen C-H-Alkenylierung	86
3.2.3.2	Alternative Synthesestrategie II - Modifikationen an Position 4 der Indolin-2,3-dione <b>24</b> bzw. <b>34</b>	88
3.2.3.3	Alternative Synthesestrategie III - Modifikationen an C-4 unter Verwendung von Schutzgruppenchemie	90
3.2.3.3.1	Syntheseplanung und -ausblick	90
3.2.3.3.2	Versuche zur Einführung diverser Schutzgruppen	93
3.2.3.3.3	Kreuzkupplungen mit anschließender Olefinierung	96
3.2.3.3.3.1	Hartwig-Buchwald-Reaktion	97
3.2.3.3.3.2	Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion	100
3.2.3.3.3.3	Peterson-Olefinierung	104
3.2.3.3.3.3.1	Synthese von Trimethylbenzylsilan	105
3.2.3.3.3.3.2	Versuche zur Olefinierung des Indolin-2,3-dions <b>98</b>	107
3.2.3.4	Alternative Synthesestrategie IV - Olefinierung der Indolin-2,3-dione <b>24</b> bzw. <b>34</b> und anschließende Kreuzkupplung	109
3.2.3.4.1	Thionierung	111
3.2.3.5	Alternative Synthesestrategie V – Lösen des vermeintlich Unlöslichen	112
3.2.3.5.1	Hartwig-Buchwald-Reaktion	114
3.2.4	Synthese der Zielstrukturen nach Variante A	115
3.2.5	Synthese der Zielstrukturen nach Variante B	117
<b>3.3</b>	<b>Versuche zur Synthese verschiedener Azine</b>	<b>119</b>
<b>3.4</b>	<b>Synthese verschiedener Hydrazone</b>	<b>121</b>
<b>3.5</b>	<b>Aufklärung der Konfiguration der 3-Arylidenindolin-2-one und Hydrazone mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie</b>	<b>124</b>
3.5.1	3-Arylidenindolin-2-one	124
3.5.2	Hydrazone	125
3.5.3	An Position 4 substituierte 3-Arylidenindolin-2-one	131



## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>4</b>	<b>BIOLOGISCHE TESTUNG</b>	<b>135</b>
<b>4.1</b>	<b>Testung auf Zytotoxizität</b>	<b>135</b>
4.1.1	Ergebnisse des MTT-Tests	137
4.1.2	Diskussion der Testergebnisse aus dem MTT-Assay	138
<b>4.2</b>	<b>Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität</b>	<b>139</b>
4.2.1	Ergebnisse des Kinase-Assays	139
4.2.2	Diskussion der Testergebnisse	142
<b>4.3</b>	<b>Testung auf Sirtuin-Inhibition</b>	<b>143</b>
4.3.1	Ergebnisse des Sirtuin-Assays	144
4.3.2	Diskussion der Testergebnisse	147
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>149</b>
<b>5.1</b>	<b>Synthese der zentralen Bausteine 19 und 35</b>	<b>151</b>
<b>5.2</b>	<b>Wege zur Zielstruktur</b>	<b>155</b>
5.2.1	Modifikation an Position 4 der Indolin-2-one <b>19</b> und <b>35</b>	157
5.2.2	Synthese der Zielstrukturen nach Variante A	158
5.2.3	Synthese der Zielstrukturen nach Variante B	159
5.2.4	Synthese verschiedener biologisch aktiver Hydrazone	160
<b>5.3</b>	<b>Biologische Aktivität</b>	<b>161</b>
5.3.1	Biologische Aktivität an Sirtuinen	161
5.3.2	Biologische Aktivität der Hydrazone	162
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>163</b>
<b>6.1</b>	<b>Allgemeine Angaben</b>	<b>163</b>
6.1.1	Geräte	163
6.1.2	Arbeitstechniken	164
<b>6.2</b>	<b>Beschreibung der Substanzen</b>	<b>166</b>
<b>6.3</b>	<b>Anhang zu den Kristallstrukturen</b>	<b>258</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>262</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>265</b>



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 EPIGENETIK

Unter dem Begriff Epigenetik werden Prozesse und Mechanismen zusammengefasst, die Kontrolle auf die Genaktivität ausüben, ohne dabei die DNA Sequenz zu verändern. Der Einfluss auf die Aktivität kann dabei endogener Natur sein oder durch Umweltfaktoren bedingt sein. Die Modifikationen am Erbgut sind mitotisch und meiotisch vererbbar und werden durch das Zusammenspiel von RNA-assoziiertem silencing, DNA-Methylierung und Histon-Modifikation reguliert (Abb. 1). In der Regel handelt es sich dabei um reversible Prozesse, die zur Aktivierung oder Inaktivierung von Genen führen und damit die Transkription bestimmter Proteine induzieren. Dadurch können mitunter zelluläre Prozesse oder die Zelldifferenzierung reguliert werden <sup>[1,2]</sup>.

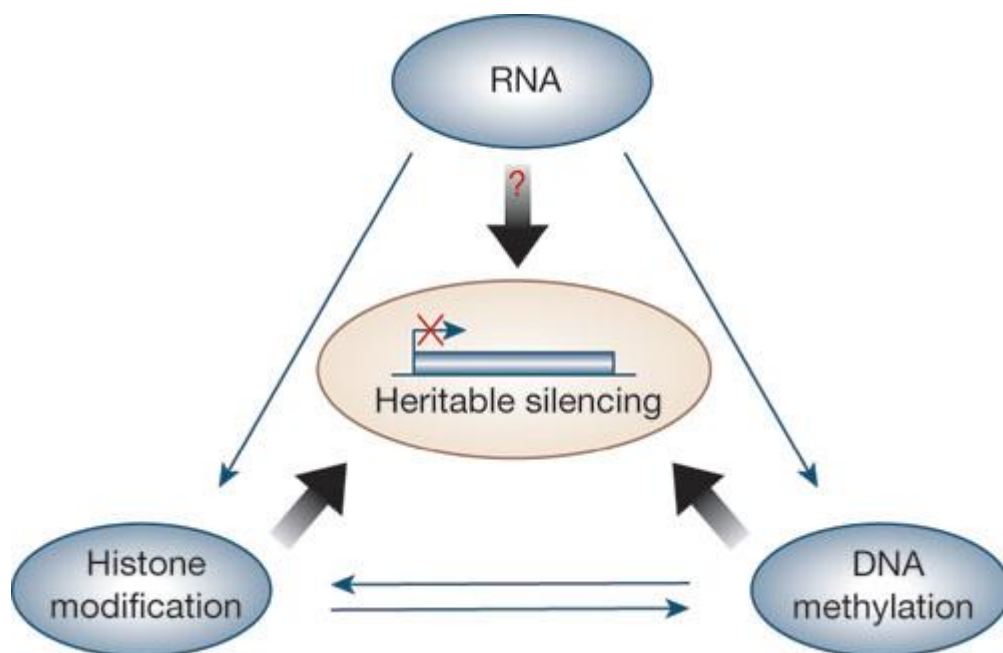


Abb. 1: Interaktion verschiedener epigenetischer Mechanismen zur Regulation der Genexpression <sup>[3]</sup>

Zu den bekanntesten epigenetischen Vorgängen zählt die DNA-Methylierung, die seit langem als wichtiger epigenetischer Regulationsmechanismus der Genexpression bekannt ist <sup>[4]</sup>. Die Methylierung erfolgt dabei an C-5 des Cytosins der CpG-Dinukleotide durch DNA-Methyltransferasen und führt zu einer Genrepression (Abb. 2) <sup>[5]</sup>.

## EINLEITUNG

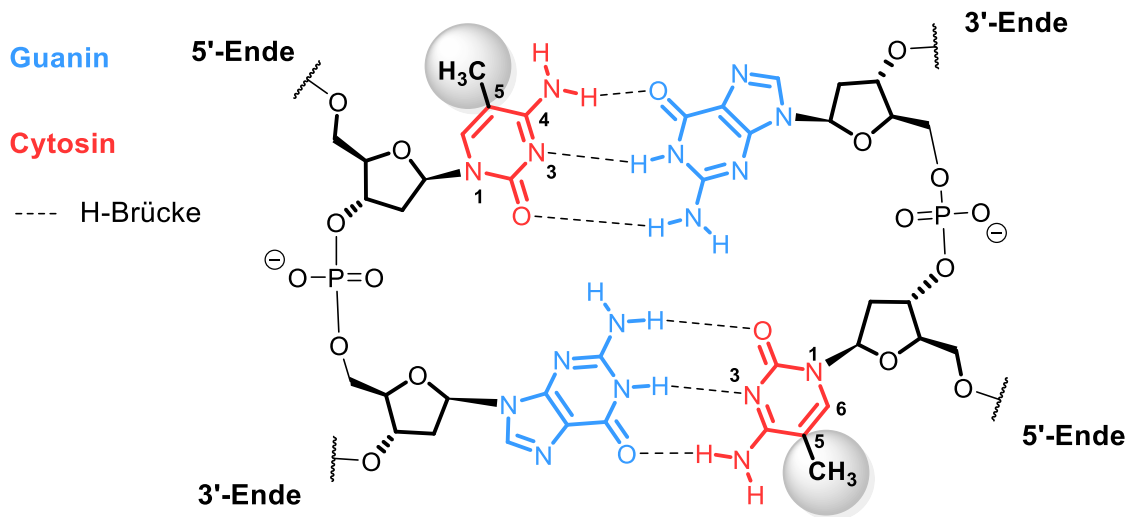


Abb. 2: Ausschnitt aus doppelsträngiger DNA mit CpG-Palindrom, das an Position 5 des Cytosins durch die DNA-Methyltransferase methyliert wurde

Eine andere Möglichkeit zur epigenetischen Kontrolle stellt die Modifikation des Chromatins, einem Komplex aus Proteinen und DNA dar <sup>[6]</sup>. Die DNA ist um sog. Histonproteine gewickelt. Dabei handelt es sich um einen Komplex aus den Histonproteinen H3, H4, H2A und H2B. H3 und H4 lagern sich zu Dimeren zusammen von denen zwei zusammen ein Tetramer bilden, an das wiederum zwei H2A/H2B Dimere angelagert werden, wodurch der oktamere Nukleosomenkern (core particle) entsteht (Abb. 3).

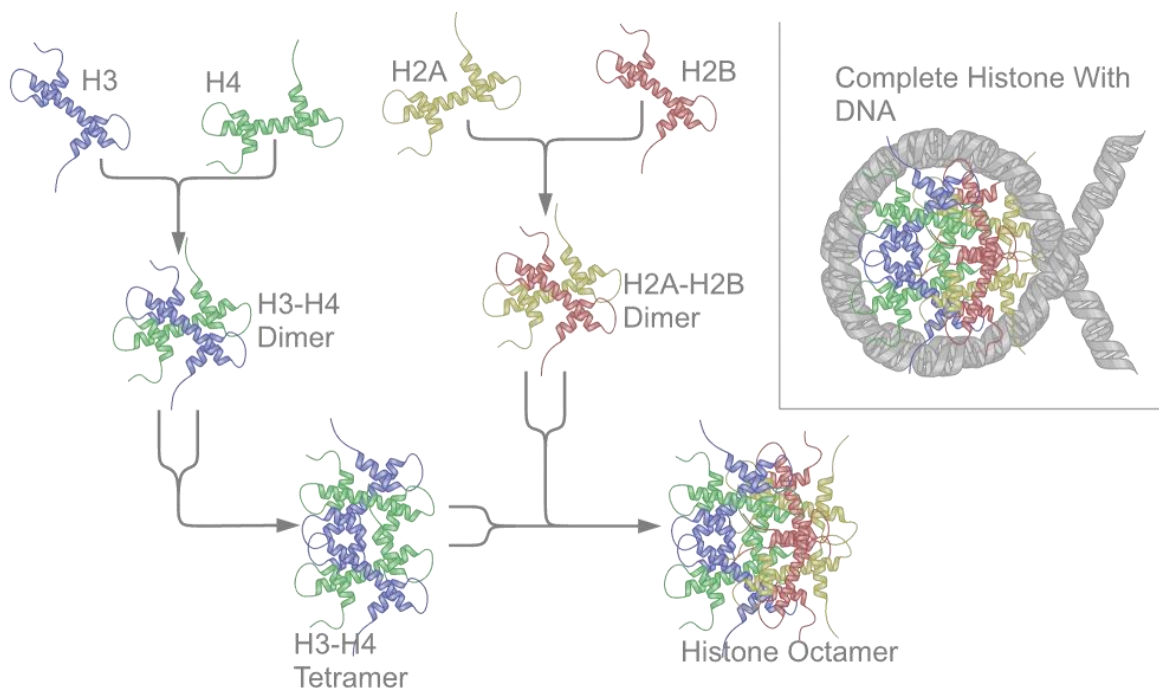


Abb. 3: Histonproteine H3, H4, H2A, H2B und core particle <sup>[7]</sup>

## EINLEITUNG

Die Anlagerung der DNA erfolgt u.a. aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen den unter physiologischen Bedingungen protonierten basischen Aminosäuren der Histonproteine und den negativ geladenen Phosphatgruppen der DNA [8–10]. Zusammen mit der assoziierten DNA bilden sie die Nucleosomen (Abb. 4 Punkt 2). Nicht-assozierte DNA wird durch das Histonprotein H1 gebunden und führt zur Bildung einer Struktur höherer Ordnung (Abb. 4 Punkt 4). Die einzelnen Nucleosomen sind über sog. Linker-DNA miteinander verbunden. Diese spiralisieren und bilden Fasern aus, die in der maximal kondensierten Form das Chromatid des Chromosoms bilden (Abb. 4) [11–13].

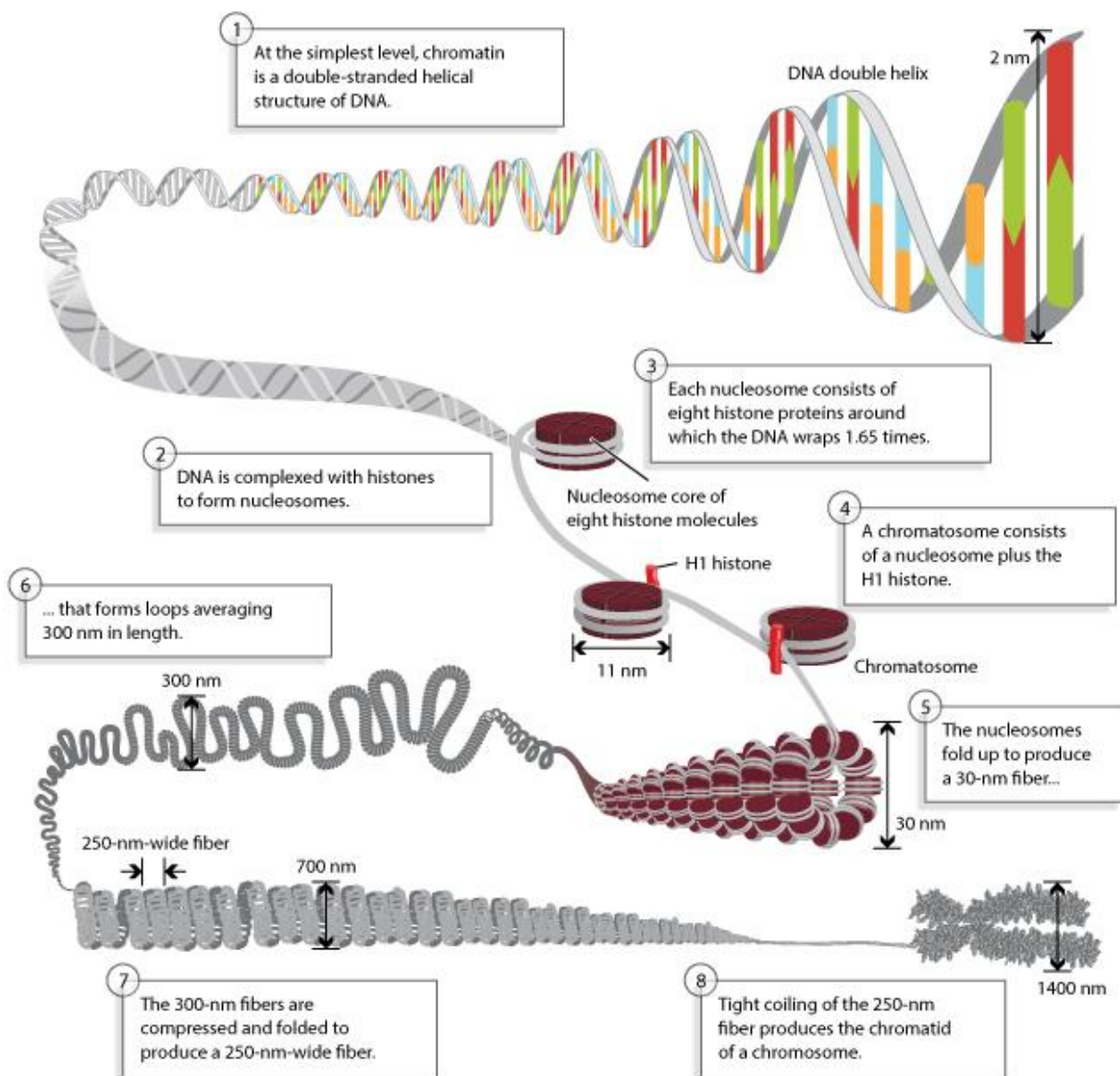


Abb. 4: Schematische Übersicht zum Aufbau des Chromatins bzw. Chromosoms [11]

## **EINLEITUNG**

Die Struktur des Chromatins ist abhängig von den Phasen des Zellzyklus. Allgemein wird zwischen Eu- und Heterochromatin unterschieden. Zuerst genannte Form beinhaltet DNA, die transkribiert werden kann. Befindet sich das Chromatin in seiner kondensierten Form (Heterochromatin), kann keine Transkription stattfinden. Die Struktur des Chromatins kann durch reversible Modifikationen der Seitenketten der Histonproteine oder des Nucleosomenkerns <sup>[8]</sup> an sich verändert und somit von einer Form in die andere überführt werden. Die Modifikationen sind vielfältiger Natur, umfassen u. a. Acetylierung, Methylierung, Ubiquitinierung und Phosphorylierung <sup>[8,9]</sup> und erfolgen posttranslational. Acetylierte Bereiche markieren dabei zumeist aktive, zur Transkription vorgesehene Gene. Hypoacetylierte Histone finden sich v.a. im Heterochromatin und kennzeichnen transkriptionell inaktive Bereiche <sup>[3]</sup>. Im komplexen Zusammenspiel mit den anderen Modifikationen ergibt sich eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten zur Regulation der Gen-Aktivität. Die Gesamtheit dieser Kombinationen ist unter dem Begriff Histon-Code bekannt <sup>[10,14]</sup>.

## **1.2 SIRTUINE**

Sirtuine sind in der Lage epigenetische Modifikationen vorzunehmen und damit Einfluss auf den Histon-Code zu nehmen. Evolutionär hochkonserviert kommen sie u.a. in Bakterien, Hefen, Säugetieren und Menschen vor und gehören zu den Histon-Deacetylasen (HDACs), von denen vier Klassen bekannt sind. Die Enzyme der Klassen I, II und IV katalysieren zinkabhängig die Spaltung von Acetylgruppen von Histonen. Sirtuine gehören zur Klasse III und benötigen NAD<sup>+</sup> (**1**) als Co-Faktor, um Acetylgruppen von Proteinen abzuspalten. Ihr Name leitet sich aus Homologiegründen vom Enzym „silent information regulator 2“ der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) ab. Aktuell sind sieben humane Sirtuine bekannt (Sirt1–7), die intrazellulär an verschiedenen Loci anzutreffen sind.

### **1.2.1 MECHANISMUS DER DEACETYLIERUNG**

Die Deacetylierung von Histonproteinen erfordert die Anwesenheit von NAD<sup>+</sup>. Bei dieser Reaktion wird NAD<sup>+</sup> (**1**) zu O-Acetyl-ADP-Ribose (OAADPr) und Nicotinamid (**2**) umgesetzt. Die Reaktion verläuft mit großer Wahrscheinlichkeit nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus. Durch einen nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffs des N-acetylierten Lysins wird Nicotinamid

## EINLEITUNG

(2) unter Bildung des O-Alkylamidats **3** abgespalten. Die 2'-Hydroxyfunktion des NAD<sup>+</sup> (**1**) in diesem Intermediat wird durch Histidin aktiviert, dies ermöglicht die intramolekulare Reaktion zu einem 1',2'-cyclischen Intermediat **4**. Die anschließende Addition von Wasser ergibt schließlich das deacetylierte Peptid und 2'-OAADPr **5**. Durch eine nicht-enzymatische intramolekulare Umesterung stellt sich ein Gleichgewicht zwischen 2'-O-Acetyl-ADP-ribose **5** und 3'-O-Acetyl-ADP-ribose **6** ein (Abb. 5) <sup>[15,16]</sup>.

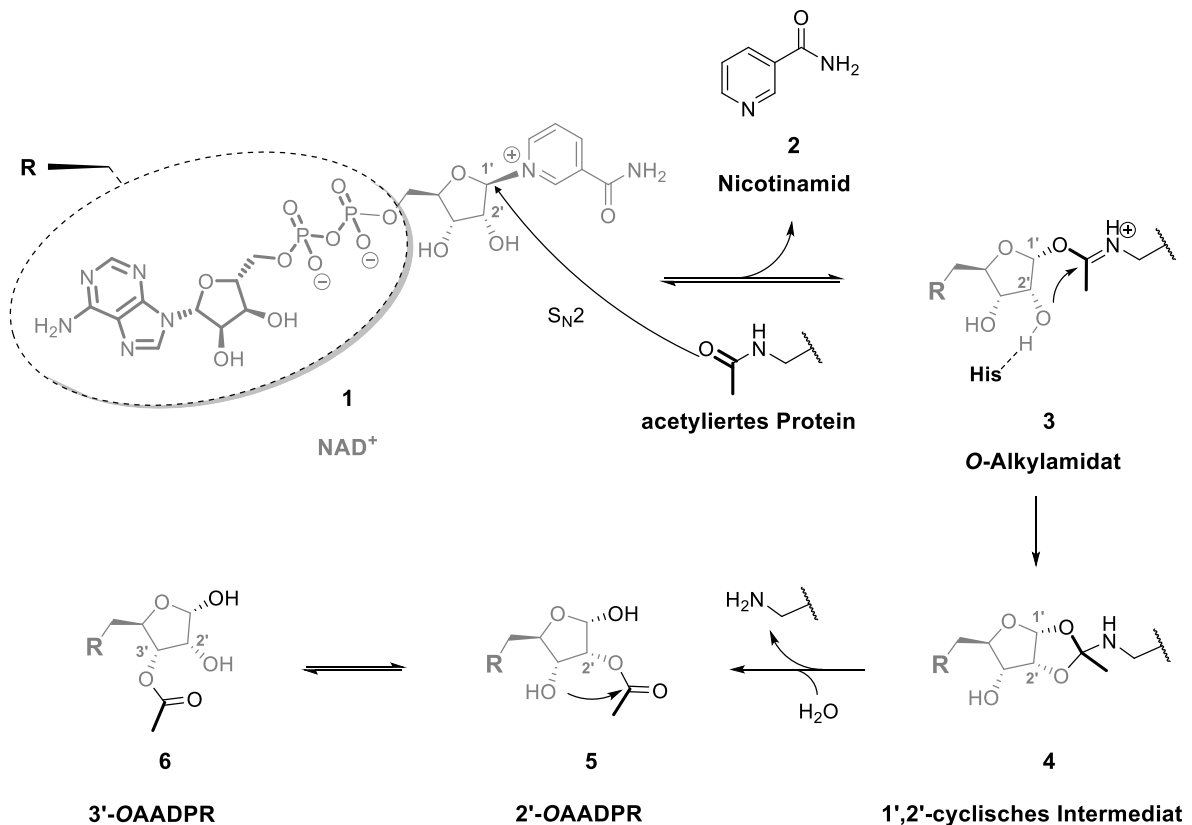


Abb. 5: Mechanismus der Deacetylierung von Histonen nach Smith et al. <sup>[15]</sup>

### 1.2.2 SIRT1–7 UND IHRE WESENTLICHEN FUNKTIONEN

Sirt1 ist an einer großen Anzahl an (Stoffwechsel-)Prozessen beteiligt <sup>[17]</sup>. Sirt1 ist v.a. im Nucleus und im Cytosol zu finden und ist möglicherweise an altersbedingten transkriptionellen Änderungen beteiligt, da es mit seiner Fähigkeit Histone zu deacetylieren <sup>[18,19]</sup> auch Einfluss auf Histonmethyltransferasen <sup>[19]</sup> nimmt und damit die Genexpression <sup>[19,20]</sup> regulieren kann. Des weiteren wird Sirt1 auch mit der Regulation des Fettstoffwechsels <sup>[21]</sup> und der Gluconeogenese <sup>[22]</sup> und damit im Zusammenhang mit Übergewicht und Typ 2 Diabetes <sup>[23,24]</sup>

## **EINLEITUNG**

in Verbindung gebracht. Eine Störung der Sirt1-Funktion bei der Regulation des Proteins p53 könnte zudem zur Entstehung von Krebserkrankungen <sup>[25,26]</sup> beitragen.

Sirt2 ist vorwiegend im Cytosol zu finden und ist in der Lage, das Mikrotubuli-Netzwerk zu modifizieren und somit Einfluss auf den intrazellulären Transport, Motilität und Zellteilung zu nehmen <sup>[27]</sup>. Sirt1 und Sirt2 werden auch wichtige Funktionen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson zugesprochen <sup>[28]</sup>.

Sirt3–5 sind hauptsächlich in der mitochondrialen Matrix zu finden und werden mit regulatorischen Funktionen des Stoffwechsels bei Kalorienrestriktion oder Fastenbedingungen in Verbindung gebracht <sup>[28]</sup>.

Sirt6 ist wie Sirt1 auch im Nucleus zu finden, nimmt aber eine andere Funktion ein. Es ist für die Stabilität des Genoms mitverantwortlich und an Reparaturmechanismen von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt <sup>[29]</sup>. Zudem übernimmt es chromatin-modifizierende Funktionen, die im Zusammenhang mit vorzeitiger Zellalterung stehen <sup>[30,31]</sup>.

Sirt7 wurde bisher nur wenig erforscht und scheint ein Regulator der RNA Polymerase I Transkription zu sein <sup>[28,32]</sup>.

### **1.2.3 SIRTUIN-INHIBITOREN**

Trotz ihrer komplexen Rolle bei der Genese verschiedenster Erkrankungen, stellen die Sirtuine attraktive Drug Targets dar, für die „small molecules“ gesucht und entwickelt werden. Vor allem im Bereich der Tumorerkrankungen sollen diese als Sirtuin-Modulatoren agieren, wobei die Rolle der verschiedenen Sirtuine dafür noch genauer erforscht werden muss, da sie bei der Tumorgenese durch Aktivierung oder Inaktivierung bestimmter Gene sowohl eine stimulierende als auch unterdrückende Rolle einnehmen können <sup>[3,33–35]</sup>. Strukturell gesehen sind Sirtuin-Modulatoren relativ heterogen. Diese Wirkstoffklasse umfasst u.a. ausgehend vom endogenen Inhibitor Nicotinamid (**2**) dessen Derivate,  $\beta$ -Naphthol-Derivate wie Sirtinol (**7**), Cambinol (**8**) oder Splitomicin (**9**) oder Harnstoff-ähnliche Strukturen wie Suramin (**10**) und Thioharnstoffe wie Tenovin-6 (**11**) (Abb. 6) <sup>[33,36]</sup>.



## EINLEITUNG

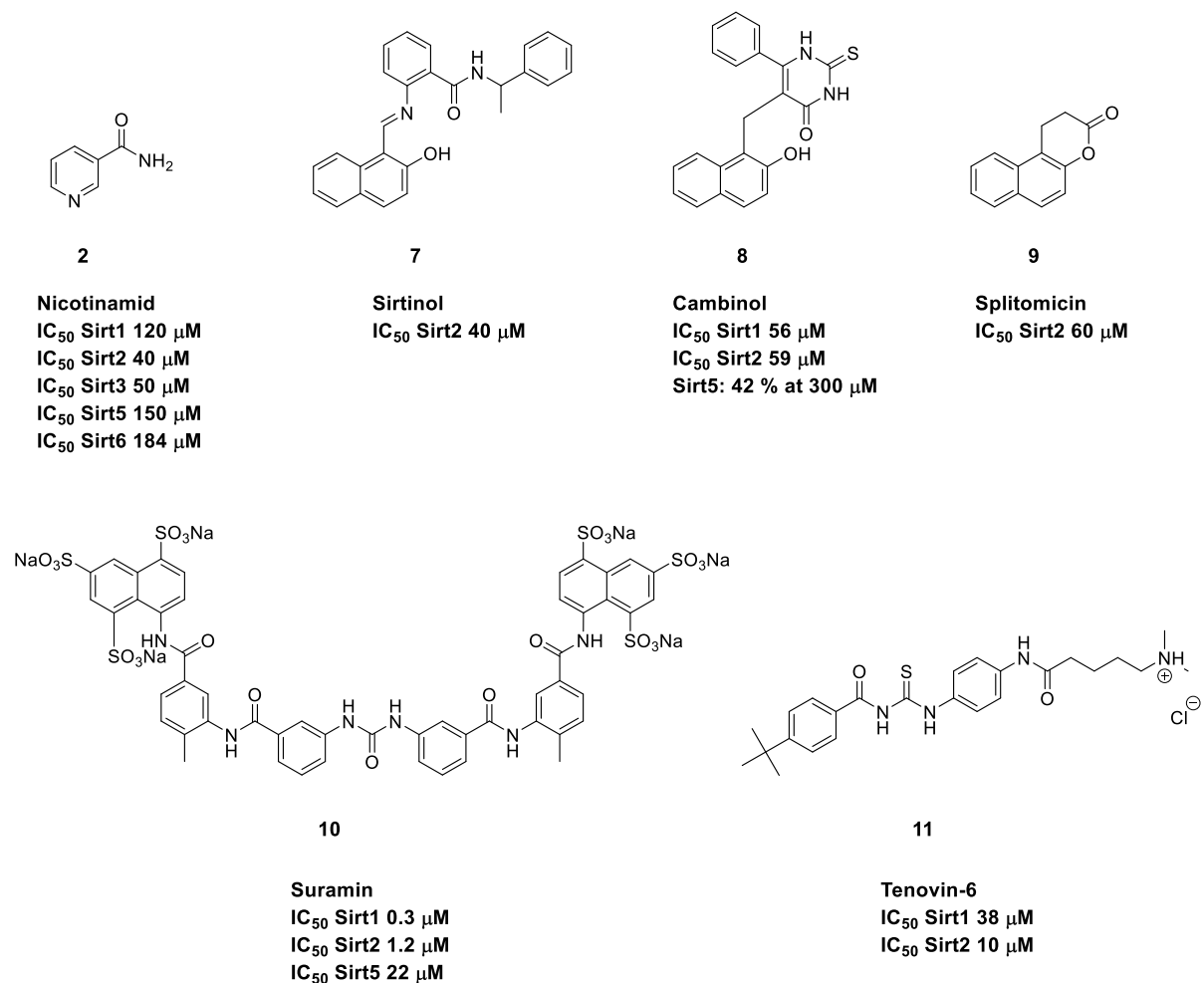
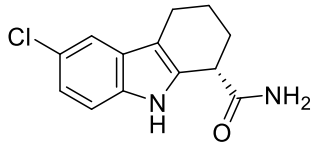


Abb. 6: Auswahl bekannter Sirtuin-Inhibitoren <sup>[33]</sup>

Unter den beschriebenen Sirtuin-Inhibitoren befinden sich auch Verbindungen mit einer Indolstruktur wie z.B. das Tetrahydrocarbazol EX527 (**12**) <sup>[37]</sup>, Bis-indolylmaleinimide wie Ro31-8220 (**13**) und das 3-Arylidenindolin-2-on GW5074 (**14**) <sup>[38]</sup> mit vielversprechender inhibitorischer Aktivität an unterschiedlichen Sirtuinen (Abb. 7).

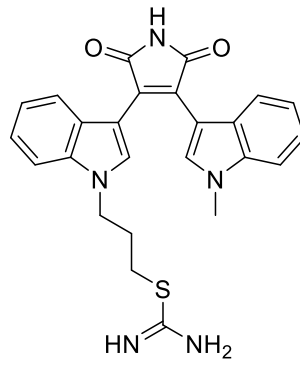
## EINLEITUNG



**12**

**EX527**

**IC<sub>50</sub> Sirt1 0.1 μM**

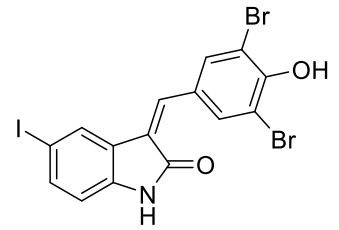


**13**

**Ro31-8220**

**IC<sub>50</sub> Sirt1 3.5 μM**

**IC<sub>50</sub> Sirt2 0.8 μM**



**14**

**GW5074**

**IC<sub>50</sub> Sirt1 42 μM**

**IC<sub>50</sub> Sirt2 16 μM**

**IC<sub>50</sub> Sirt3 25 μM**

**IC<sub>50</sub> Sirt5 20 μM**

**Abb. 7: Sirtuin-Inhibitoren mit Indol-Partialstruktur**

## 2 THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

### 2.1 THEMA – SYNTHESE HOCHFUNKTIONALISierter INDOLIN-2-ONE ALS HISTON-DEACETYLASE-INHIBITOREN

Das Projekt zur Synthese von 4-substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen, zu denen bereits in meiner Diplomarbeit <sup>[39]</sup> erste Vorarbeiten durchgeführt wurden, geht auf die Arbeit von Dr. Kilian Huber <sup>[40]</sup> zurück.

Dr. Huber stellte ausgehend vom 6,7-Dichlorindolin-2-on (**15**) über Knoevenagel-Kondensationen <sup>[40,41]</sup> mit diversen aromatischen Aldehyden 3-Arylidenindolin-2-one her (Abb. 8).

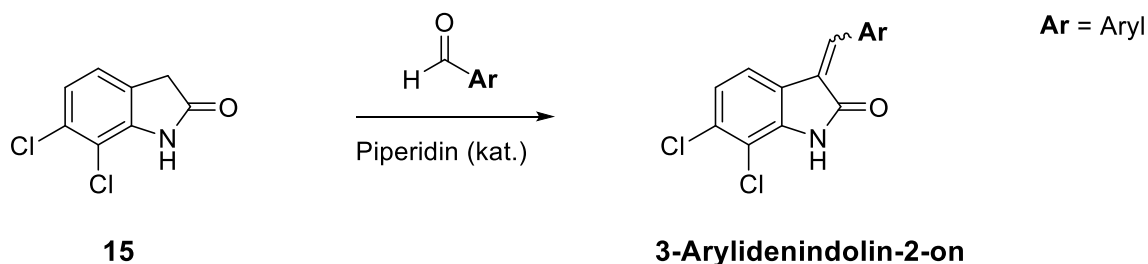


Abb. 8: Kondensation von 6,7-Dichlorindolin-2-on (**15**) zu 3-Arylidenindolin-2-onen nach Huber <sup>[40]</sup>

Diese waren anfangs dazu bestimmt als Serin/Threonin-Kinase-Inhibitoren zu fungieren, da sie strukturelle Ähnlichkeit zu dem zugelassenen Kinsaseinhibitor Sunitinib (**16**) (Abb. 9) aufweisen <sup>[40,42]</sup>.

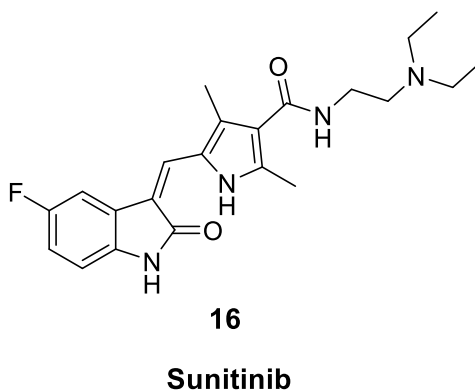


Abb. 9: Sunitinib ein bekannter selektiver Tyrosin-Kinase-Inhibitor

Hubers Arylidenindolinone wurden von unseren Kooperationspartnern an der Universität Oxford an verschiedenen Kinasen <sup>[40]</sup> getestet. Allerdings stellte sich heraus, dass Verbindungen dieser Stoffklasse keine signifikante Aktivität im Kinase-Screening aufwiesen <sup>[40]</sup>. Im Rahmen einer Kooperation mit Prof. Dr. Manfred Jung vom Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg wurden diese Arylidenindolin-2-one auch an Histon-Deacetylasen, speziell Sirt1 und Sirt2 getestet <sup>[41]</sup>.

Zwei Verbindungen aus dieser Stoffklasse stachen dabei als selektive und potente Sirt2-Inhibitoren hervor:

Das (*Z*)-6,7-Dichlor-3-(4-nitrobenzyliden)-indolin-2-on (**17**) mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 10 µM und das 4-Fluorbenzyliden-Derivat **18** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 34 µM (Abb. 10). Hieraus konnte abgeleitet werden, dass sich elektronegative Substituenten im Aryliden-Rest aktivitätssteigernd auswirken <sup>[39–41]</sup>.

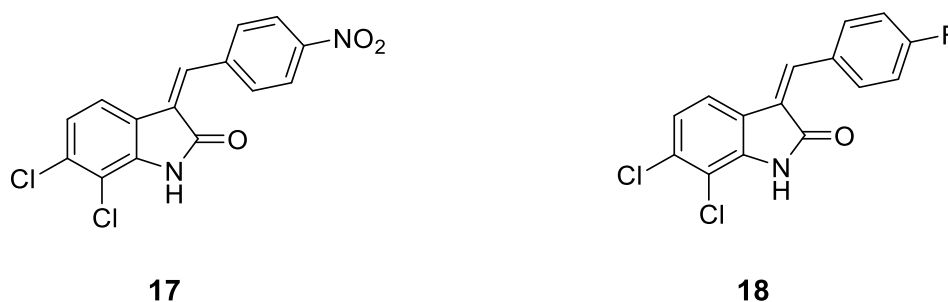


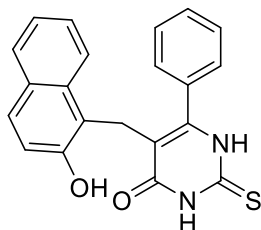
Abb. 10: Selektive Inhibitoren von Sirt2

Die Screenings auf Sirt-Inhibition in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Jung an der Universität Freiburg werden seit Jahren begleitet von Dockingstudien, die in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. W. Sippl an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt werden. Dabei wurden die Arylidenindolin-2-one von Dr. Huber in die Bindungstasche von Sirt2 hineinmodelliert und auch ein Strukturvergleich mit dem Bindungsmodus eines bekannten und kommerziell erhältlichen Sirt2 Inhibitors, dem Cambinol (**8**) (Abb. 11) <sup>[43]</sup> durchgeführt. Das so erhaltene Modell ließ folgende Schlussfolgerungen zu:

Zum einen können nur die *Z*-Isomere der 3-Arylidenindolin-2-one mit der Nicotinamid-Bindungstasche von Sirt2 in Wechselwirkung (Abb. 12, Abb. 13) treten <sup>[35]</sup>. Zum anderen lässt sich durch Überlagerung der Strukturen des Cambinols (**8**) (IC<sub>50</sub>-Wert: 59 µM) mit denen von Hubers Arylidenindolin-2-onen eine weitere Möglichkeit der Interaktion mit der Bindungstasche erkennen <sup>[41,44]</sup>. Das Cambinol (**8**) verfügt über einen Phenylrest am Dihydropyrimidinring, der

## THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

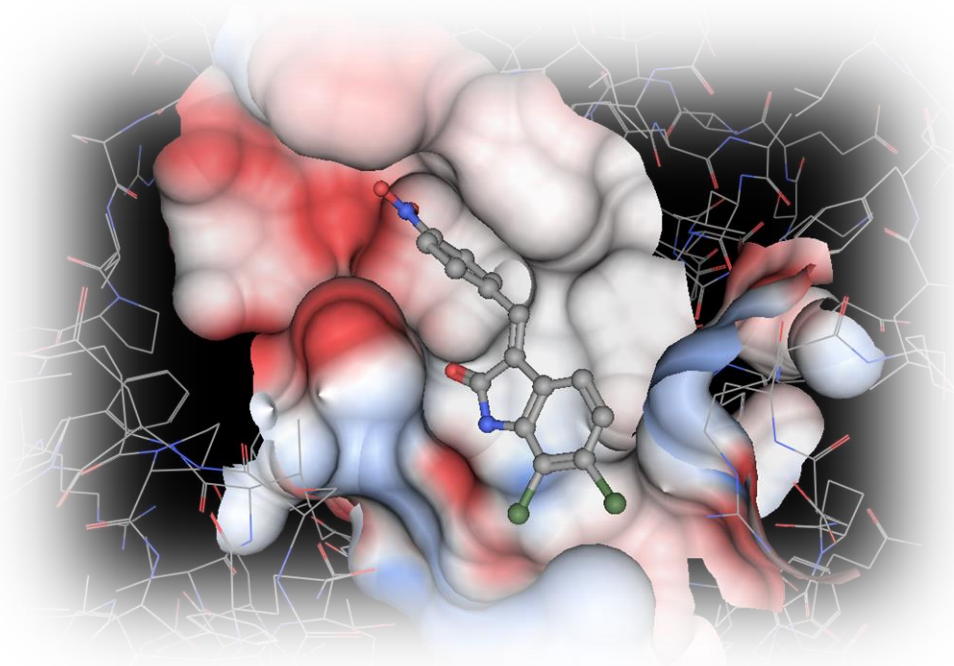
mit einer Seitentasche des Enzyms wechselwirkt. „Diese Position entspricht einem Substituenten in Position 4 der 3-Arylidenindolin-2-one“ [39].



8

**Cambinol**

**Abb. 11: Cambinol (8), ein kommerziell erhältlicher Sirtuin-Inhibitor**



**Abb. 12: (Z)-6,7-Dichlor-3-(4-nitrobenzyliden)-indolin-2-on (17) in der Nicotinamidbindungstasche (Dockingstudie)**

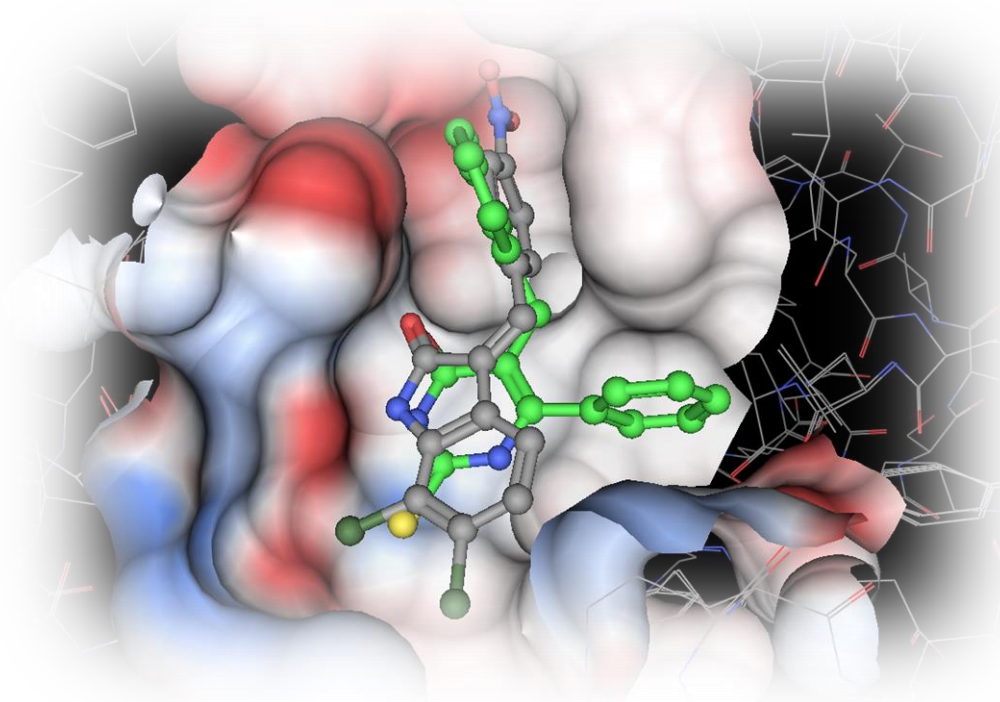


Abb. 13: Überlagerung von (Z)-6,7-Dichlor-3-(4-nitrobenzyliden)-indolin-2-on (17) mit Cambinol (8) in der Nicotinamid-Bindungstasche

Durch Einführung eines Arylrestes oder anderer geeigneter Substituenten in Position 4 der 3-Arylidenindolin-2-one sollte es somit möglich sein, auch diese zusätzliche Interaktionsmöglichkeit auszuschöpfen und damit zu möglicherweise noch aktiveren Sirt-Inhibitoren vom 3-Arylidenindolinon-Typ zu gelangen.

In meiner Diplomarbeit hatte ich bereits einen Syntheseweg entwickelt, der zum zentralen Baustein 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (19) führt <sup>[39]</sup>. Dieser sollte den Zugang zu 4-substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeit war es gelungen, durch Suzuki-Kupplung einen Arylrest einzuführen (Abb. 14).

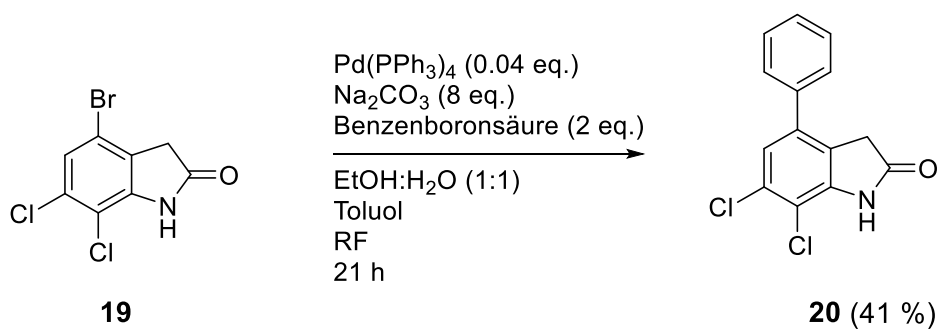


Abb. 14: Synthese von 6,7-Dichlor-4-phenylindolin-2-on (20) durch Suzuki-Kupplung

## THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

Das so erhaltene Zwischenprodukt **20** sollte anschließend durch Knoevenagel-Kondensation mit aromatischen Aldehyden zu Verbindungen des Typs **A** umgesetzt werden (Abb. 15). Die gewünschten Produkte konnten jedoch nicht isoliert werden. Als massives Problem wurde bei diesen Vorarbeiten die extrem schlechte Löslichkeit von 3-Arylidenindolinonen erkannt. Eine wichtige Vorgabe für die weiterführenden Untersuchungen war somit stets die Löslichkeit der Intermediate bzw. der Zielverbindungen deutlich zu verbessern.

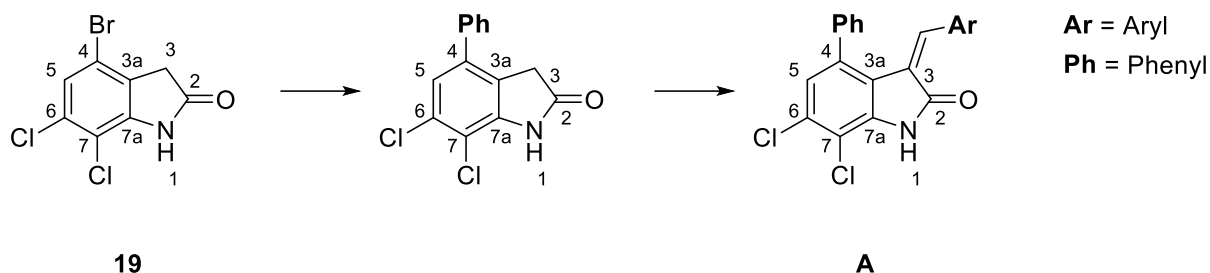


Abb. 15: Schematische Darstellung der Synthese von 4-substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, basierend auf den Ergebnissen aus der Diplomarbeit <sup>[39]</sup> 4-substituierte 3-Arylidenindolin-2-one herzustellen, die abgeleitet von Hubers Sirt-Inhibitoren, zusätzlich die vom strukturell völlig anders aufgebauten Sirtuin-Inhibitor Cambinol (**8**) adressierte Bindungstasche belegen können. Daher wurde zunächst versucht, lipophile Reste an Position 4 einzuführen, um eine höhere Affinität oder noch bessere Selektivität zu erzielen. Wegen der im Laufe der Arbeiten erkannten massiven Probleme bezüglich der Löslichkeit der Zielverbindungen musste die Strategie noch einmal geändert und der Fokus auf polare Substituenten an C-4 der 3-Arylidenindolin-2-one gelegt werden. Dockingstudien, die zwischenzeitlich von unserem Kooperationspartner Prof. Dr. W. Sippl (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) durchgeführt wurden, ließen dieses Vorhaben als durchaus aussichtsreich erscheinen.

## 2.2 SYNTHESEPLANUNG

Der zentrale Baustein, das 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) sollte wie in meiner Diplomarbeit <sup>[39]</sup> bereits durchgeführt von Grund auf aufgebaut werden. Dabei sollte ausgehend von 1,2-Dichlor-3-nitrobenzol (**25**) zuerst eine Bromierung in Position 5 durchgeführt werden. Nach Reduktion der Nitrofunktion von **21** zum 2,3-Dichloranilin (**22**),

## THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG

sollte dieses weiter mit Chloralhydrat und Hydroxylamin zum Oxim **23** umgesetzt werden. Dieses wird zum Isatin **24** cyclisiert und anschließend durch Reduktion der Carbonylfunktion zum Indolin-2-on **19** umgesetzt (Abb. 16).

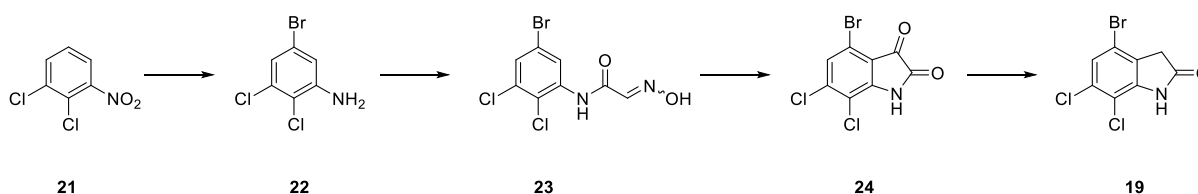


Abb. 16: Syntheseroute zum zentralen Baustein 19

Für die weitere Funktionalisierung boten sich zwei unterschiedliche Strategien an, die sich bezüglich ihrer Reaktionsabfolge unterscheiden.

Nach **Variante A** (Abb. 17) sollte im ersten Schritt eine Kondensation mit diversen aromatischen Aldehyden durchgeführt werden und im Anschluss die Modifizierung an Position 4 mit Hilfe Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungen erfolgen. Im Laufe dieser Arbeit stellte sich heraus, dass die Kondensationsprodukte in gängigen Lösungsmitteln extrem schwer löslich sind und somit die weitere Umsetzung in einer homogenen Lösung erschwert. Aufgrund dessen wurde zunächst die andere Reaktionsabfolge (**Variante B**) gewählt.

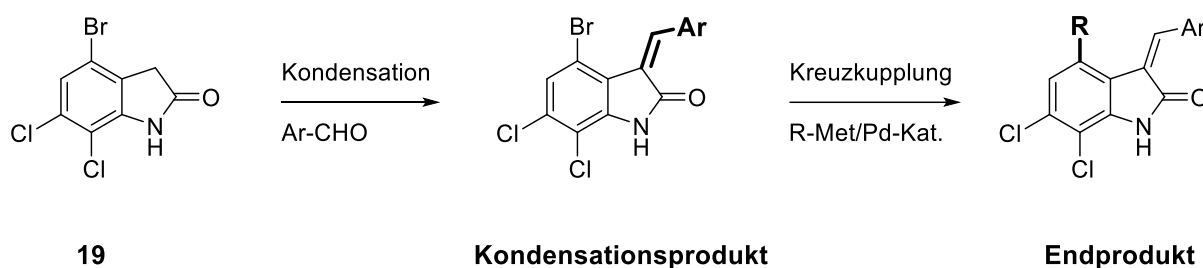


Abb. 17: Variante A

Nach **Variante B** (Abb. 18) sollte zuerst der Substituent an Position 4 eingeführt und im finalen Schritt die Knoevenagel-Kondensation durchgeführt werden.



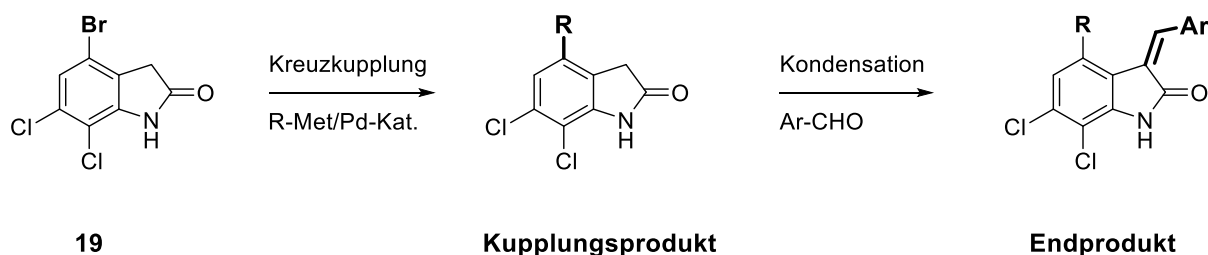


Abb. 18: Variante B

Bezüglich der neu einzuführenden Reste an C-4 boten sich, in Analogie zur Leitstruktur Cambinol (**8**) (vgl. Abb. 11) mit einem Phenylrest an der entsprechenden Position, zuerst Arylsubstituenten an. Diese sollten problemlos über etablierte Methoden zur Biaryl-Synthese (z.B. Palladium-katalysierte Methoden wie Suzuki-<sup>[45–48]</sup> oder Stille-Kupplung<sup>[49,50]</sup>) einzuführen sein. Für die etwas später anvisierte Einführung polarerer Reste an C-4 mussten flexibel weitere Synthesemethoden in Betracht gezogen werden, die es erlauben, ausgehend von 4-halogensubstituierten Indolin-2-onen polare Reste über C,C- oder C-Heteroatom-Knüpfungen einzuführen. Aus dem Repertoire der modernen Synthesemethoden boten sich hier u.a. die Pd-katalysierte C-N-Knüpfung nach Hartwig-Buchwald<sup>[51,52]</sup> zur Herstellung von 4-Amino-Derivaten und die Sonogashira-Kupplung<sup>[53]</sup> mit Alkinen mit polaren Resten an.

### 3 SYNTHESEN

Der Syntheseteil ist in mehrere Themengebiete aufgegliedert. Der erste Abschnitt beschäftigt sich mit der Synthese der zentralen Bausteine **19** und **35**. Im darauf folgenden Kapitel werden die Experimente zur Modifikation an Position 4 der Indolin-2-one **19/35** beschrieben. Diesem schließt sich ein Kapitel über ein heterocyclisches aromatisches Anion und die Auswirkung auf die Synthesestrategie an. Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit alternativen Synthesestrategien. Zuletzt werden die Versuche zur Darstellung der gewünschten Zielstrukturen dargelegt.

- Synthese der zentralen Bausteine (siehe Kap. 3.1)
  - o Synthese von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) (siehe Kap. 3.1.1)
  - o Synthese von 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2-on (**35**) (siehe Kap. 3.1.2)
- Modifikation an Position 4 der Indolin-2-one **19** und **35** (siehe Kap. 3.2.1)
- Heterocyclisches aromatisches Anion und Auswirkung auf die Synthesestrategie (siehe Kap. 3.2.2)
- Alternative Synthesestrategien (siehe Kap. 3.2.3)
  - o Funktionalisierung auf früheren Synthesestufen (siehe Kap. 3.2.3.1)
  - o Modifikation an Position 4 der Isatine **24** und **34** (siehe Kap. 3.2.3.2)
  - o Modifikation unter Verwendung von Schutzgruppenchemie (siehe Kap. 3.2.3.3)
  - o Olefinierung an Isatinen und anschließende Kreuzkupplung (siehe Kap. 3.2.3.4)
  - o Lösen des vermeintlich Unlöslichen (siehe Kap. 3.2.3.5)
- Synthese der Zielstruktur nach **Variante A** (siehe Kap. 3.2.4)
- Synthese der Zielstruktur nach **Variante B** (siehe Kap. 3.2.5)

#### 3.1 SYNTHESE DER ZENTRALEN BAUSTEINE **19** UND **35**

##### 3.1.1 SYNTHESE VON 4-BROM-6,7-DICHLORINDOLIN-2-ON (**19**)

Der zentrale Baustein **19** konnte bereits erfolgreich in meiner Diplomarbeit dargestellt werden <sup>[39]</sup> (Abb. 19). Die dort beschriebene Syntheseabfolge sollte weiterhin zur Herstellung des 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-ons (**19**) verwendet werden. Im Laufe der Promotionsarbeit wurde die Synthese modifiziert. Für die geplanten Kreuzkupplungsexperimente bedurfte es einer

## SYNTHESEN

großen Menge des zentralen Bausteins **19**, die durch die bisherige Synthese nicht bereitgestellt werden konnte. Die Darstellung des Isonitrosoacetanilids **23** stellte hier den Flaschenhals dar und musste durch eine effizientere Synthese ersetzt werden. Begleitend zu den Kupplungsversuchen wurde außerdem das 4-Iod-Analogon **35** hergestellt, um die Ausbeute bei diversen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen zu erhöhen. Im Folgenden soll zuerst die verbesserte Darstellung von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) und anschließend die Synthese des entsprechenden 4-Iod-Derivats **35** beschrieben werden.

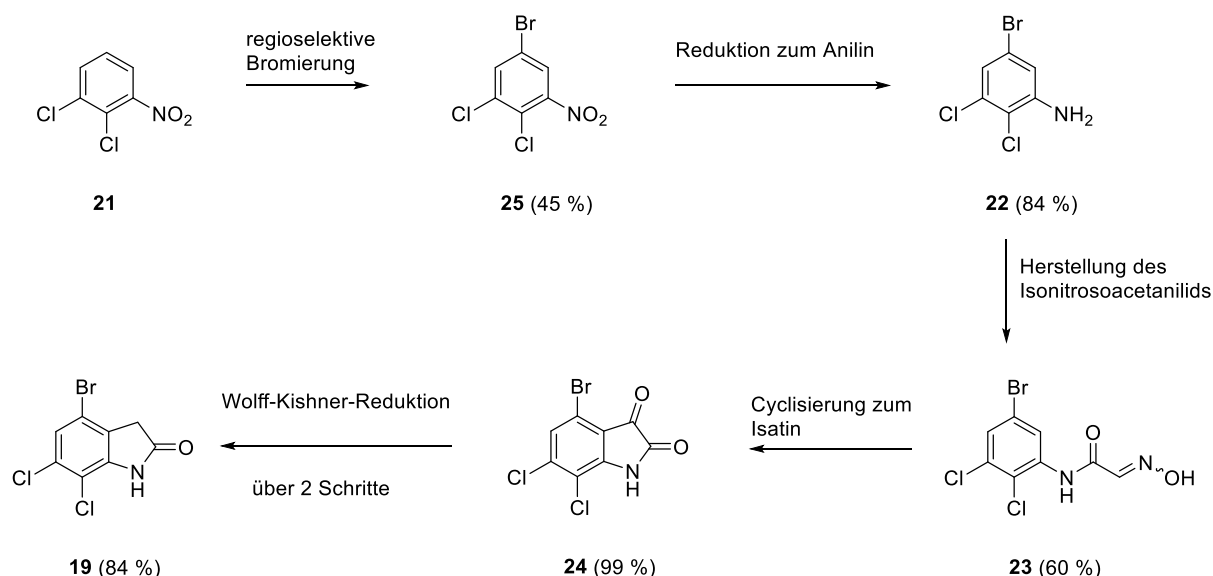


Abb. 19: Syntheseroute zur Darstellung Indolin-2-ons **19** aus meiner Diplomarbeit <sup>[39]</sup>

### 3.1.1.1 SYNTHESE VON 5-BROM-1,2-DICHLOR-3-NITROBENZEN (**21**)

Die regioselektive elektrophile aromatische Substitution von 1,2-Dichlor-3-nitrobenzen (**25**) liefert das gewünschte 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**) <sup>[39,54,55]</sup>. Die Arbeitsvorschrift wurde in der Diplomarbeit <sup>[39]</sup> verwendet, jedoch im Laufe dieser Arbeit modifiziert. Die Reaktionszeit wurde zwar nicht signifikant geändert, aber die Menge an verwendeter Schwefelsäure konnte um die Hälfte reduziert und die Ansatzgröße erheblich vergrößert werden. Statt 26 mmol konnten so bis zu 108 mmol 1,2-Dichlor-3-nitrobenzen (**25**) als Edukt verwendet werden. Die Ausbeute an gewünschtem Bromierungsprodukt konnte leicht von 45 auf 50 % gesteigert werden (Abb. 20, Tab. 1: *i*). Diese ließ sich durch Verwendung eines Druckgefäßes, Veränderung der Menge an Brom und Erhöhung der Eduktkonzentration **25** von ca. 0.4 M auf 0.9 M sogar noch etwas steigern (Abb. 20, Tab. 1: *ii*). Durch die Verwendung

## SYNTHESEN

des Druckbehälters wird jedoch die Menge an eingesetztem Edukt auf ca. 13 mmol limitiert. Das erhaltene halogenierte Nitrobenzen-Derivat **21** sollte im Anschluss mit Hilfe von unedlen Metallen zum aromatischen Amin reduziert werden.

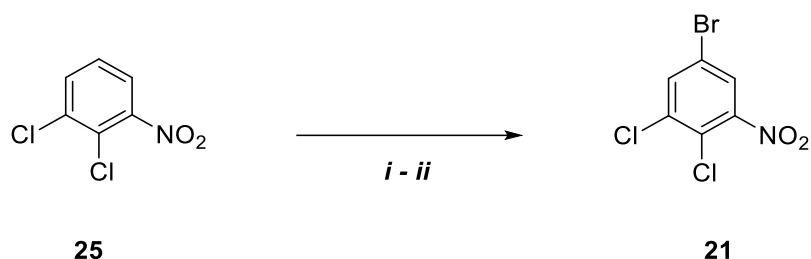


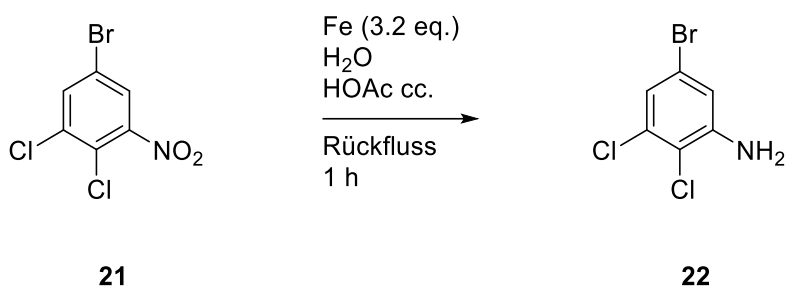
Abb. 20: Regioselektive Bromierung an Position 5 analog Derbyshire <sup>[55]</sup>

Exp.	Br <sub>2</sub> (eq.)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ag <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (eq.)	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	0.93	70 %	0.5	18 h RT → 7 h 50 °C	<b>50</b>
<i>ii</i>	1.6	70 %	0.5	24 h, 50 °C	<b>52</b>

Tab. 1: Regioselektive Bromierung an Position 5 analog Derbyshire

### 3.1.1.2 SYNTHESSE VON 5-BROM-2,3-DICHLORANILIN (**22**)

Die Synthese von 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) gelang durch Reduktion des entsprechenden Nitro-Derivates **21** mit Eisenpulver in wässriger Essigsäure <sup>[39]</sup> und wurde bereits in meiner Diplomarbeit beschrieben (Abb. 21). Es konnte erfolgreich ein Scale Up von 3.8 auf bis zu 82 mmol durchgeführt werden. Die Nitroverbindung **21** wurde in Konzentrationen von ca. 0.2 – 0.24 M eingesetzt. Die Ausbeuten des entsprechenden Anilins **22** lagen, relativ unabhängig von der Ansatzgröße, typischerweise bei ca. 70 bis hin zu über 90 % (Tab. 2).

Abb. 21: Reduktion der Nitrogruppe mit Eisen <sup>[39]</sup>

Exp.	mmol Nitrobenzenderivat	c [Mol/L]	Ausbeute [%]
<i>i</i>	3.8	0.25	<b>84</b>
<i>ii</i>	9.8 – 18.2	0.19 – 0.24	<b>66 – 90</b>
<i>iii</i>	20.2 – 23.9	0.19 – 0.24	<b>68 – 99</b>
<i>iv</i>	32.2 – 38.2	0.24	<b>78 – 89</b>
<i>v</i>	43.1	0.24	<b>92</b>
<i>vi</i>	52.4	0.24	<b>90</b>
<i>vii</i>	68.6	0.24	<b>45</b>
<i>viii</i>	81.6	0.24	<b>72</b>

Tab. 2: Scale Up der Reduktion zum Anilin 22

Die etwas niedrigeren Ausbeuten bei großen Ansätzen (45 bis 72 %) lassen sich möglicherweise durch die Art der Aufarbeitung erklären. Eine größere Menge an eingesetztem Eisen führt zu einer entsprechenden Menge an Eisenoxid am Ende der Reaktion. Aus diesem gelartigen Gemisch muss das gewünschte Produkt extrahiert werden. Die im Experimentalteil angegebene Vorschrift ist zu empfehlen, da die Menge an oxidiertem Eisen noch handhabbar, die Volumina an verwendetem Extraktionsmittel und der zeitliche Aufwand vertretbar sind. Die direkte Umsetzung des Rohprodukts aus der Bromierungsreaktion (Abb. 20) ist nicht zu empfehlen. Die Ausbeute nimmt dabei erheblich auf 27 – 38 % ab.

### 3.1.1.3 VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON 4-BROM-6,7-DICHLORINDOLIN-2-ON (19) VIA CYCLISIERUNG VON *N*-(3-BROM-5,6-DICHLORPHENYL)-2-CHLORACETAMID (26)

Vom Anilin-Derivat **22** ausgehend ergab sich zudem, abweichend von der geplanten Synthesestrategie, eine alternative Möglichkeit zur Darstellung des gewünschten Bausteins **19**. Eine Lewisäure-katalysierte Cyclisierung von *N*-(3-Brom-5,6-dichlorphenyl)-2-chloracetamid (**26**) könnte die Anzahl der Syntheseschritte deutlich verkürzen. Erfolgreiche Versuche zur  $\text{AlCl}_3$ -vermittelten Cyclisierung des Chloracetanilids **26** nach Stollé <sup>[56]</sup> (ohne Lösungsmittel) zum entsprechenden Indolin-2-on **19** waren bereits in meiner Diplomarbeit <sup>[39]</sup> unternommen worden (Abb. 22).

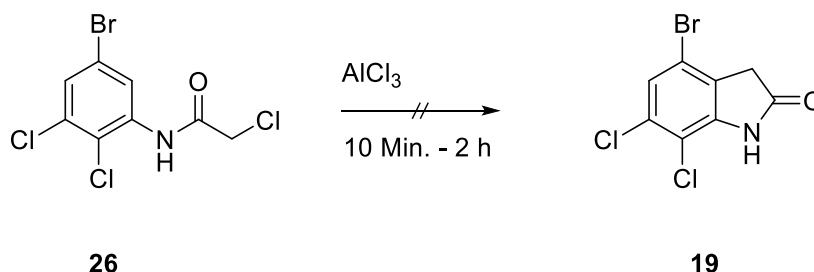


Abb. 22: Versuch zur Cyclisierung zum Indolin-2-on **19** via Stollé Reaktion <sup>[39,56]</sup>

In der Erwartung, die Cyclisierung unter veränderten Reaktionsbedingungen doch noch erfolgreich durchführen zu können, wurde die entsprechende Vorstufe analog Sechi et al. <sup>[57]</sup> hergestellt. 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) wurde unter Schutzgas in trockenem Toluol gelöst, mit zwei eq. Chloracetylchlorid versetzt und zwei Stunden lang bei 125 °C gerührt. Der weiße kristalline Feststoff wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur abfiltriert und konnte ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden. Leider konnte auch im Druckgefäß (30 Minuten in der  $\text{AlCl}_3$ -Schmelze bei 220 °C) keine Cyclisierung erreicht werden. Es konnte wieder nur das Edukt isoliert werden (Abb. 23). Die Stollé-Reaktion wurde daher nicht weiter verfolgt.

## SYNTHESEN

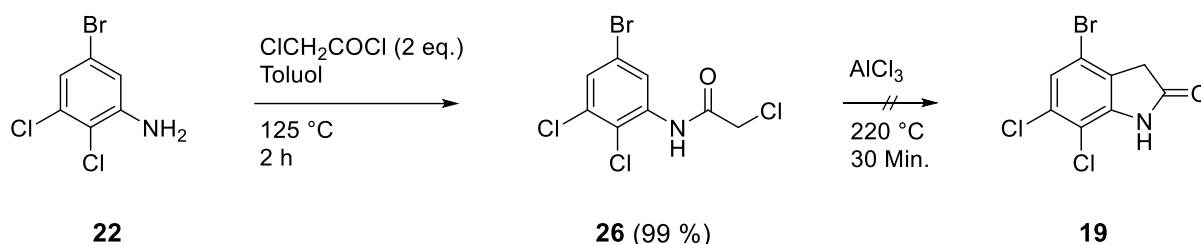


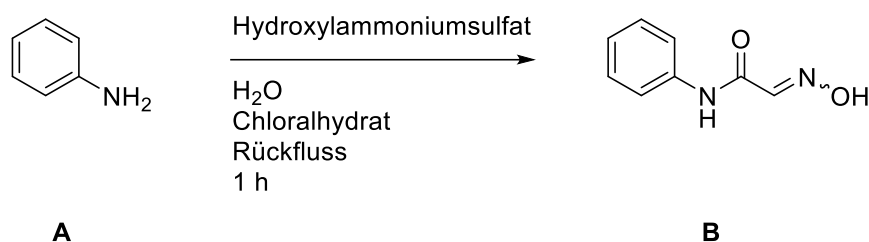
Abb. 23: Synthese von *N*-(3-Brom-5,6-dichlorphenyl)-2-chloracetamid und Versuch zur Cyclisierung zum Indolin-2-on **19** via Stollé Reaktion analog Sechi et al. [57]

### 3.1.1.4 SYNTHESE VON 4-BROM-6,7-DICHLORINDOLIN-2-ON (**19**) ÜBER EIN INDOLIN-2,3-DION ALS ZWISCHENSTUFE

Da direkte Cyclisierungsversuche zum Aufbau des Indolin-2-on-Grundkörpers erfolglos blieben sollte der zentrale Baustein **19**, wie in einer alternativen Route geplant, über die Reduktion der Carbonylfunktion an C-3 des entsprechenden Indolin-2,3-dions **24** hergestellt werden.

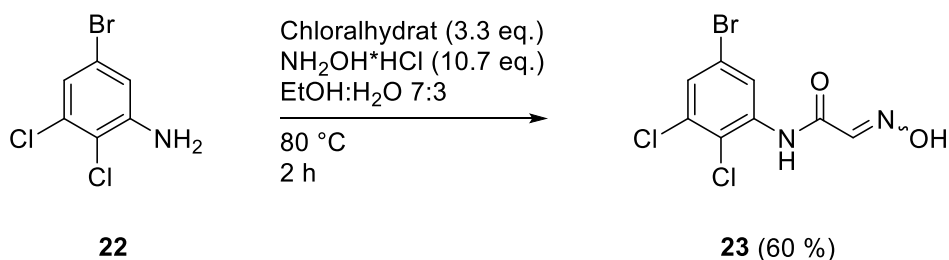
### 3.1.1.5 SYNTHESE VON *N*-(5-BROM-2,3-DICHLORPHENYL)-2-ISONITROSOACETANILID (**23**)

Eine geeignete Vorstufe für die Synthese von am Benzenring substituierten Indolin-2,3-dionen sind die entsprechenden Isonitrosoacetanilide. Eine bewährte Methode Isonitrosoacetanilide herzustellen ist die Umsetzung des entsprechenden Anilins nach Sandmeyer [58]. 1919 beschrieb Sandmeyer in Helvetica Chimica Acta die Reaktion einer Lösung von Hydroxylaminsulfat mit Anilin (Abb. 24, **A**) und Chloralhydrat. Durch Erhitzen dieses Gemisches erhielt er Isonitrosoacetanilid (Abb. 24, **B**) als „[...] glänzende Krystallblättchen [...]“ [58].

Abb. 24: Sandmeyer-Reaktion zur Herstellung von Isonitrosoacetanilid <sup>[58]</sup>

Im Laufe der Zeit wurde diese Reaktion in modifizierter Form für die Darstellung von zahlreichen Isonitrosoacetanilid-Derivaten verwendet. Marvel et al. <sup>[59]</sup> führten die Reaktion unter salzsauren Bedingungen unter Zusatz von Natriumsulfat durch. Garden et al. <sup>[60]</sup> beschrieben 1997 den positiven Effekt eines Zusatzes von Ethanol bei der Darstellung von Isonitrosoacetaniliden.

Varianten dieser Methode wurden auch in dieser Arbeit verwendet, um das trihalogenierte Isonitrosoacetanilid **23** in größerer Menge herzustellen. Das größte Problem ergab sich aus der schlechten Löslichkeit des Anilins. Die Sandmeyer-Reaktion wird gewöhnlich im wässrigen Milieu, bei hohen Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten durchgeführt. Garden et al. <sup>[60]</sup> verwendeten unterschiedlich substituierte Aniline und stellten fest, dass die typischen Reaktionsbedingungen ungeeignet waren. Vor allem Aniline, die elektronenziehende Gruppen tragen, waren unlöslich in der wässrigen Säure und führten nur zu harzigen schwarzen Rohprodukten, aus denen die entsprechenden Isonitrosoacetanilide nur in geringen Ausbeuten gewonnen werden konnten. Positiv wirkte sich nach Aussage von Garden et al. <sup>[60]</sup> eine Senkung der Reaktionstemperatur und Verlängerung der Reaktionsdauer aus. Außerdem wird die Zugabe von Ethanol im Laufe der Reaktion empfohlen, um die Reaktionspartner in Lösung zu bringen und die Bildung von unlöslichem viskosem Material während der Reaktion zu vermeiden. In Anlehnung an diese Methode konnte ich das gewünschte Produkt **23** in 60 %iger Ausbeute bereits in meiner Diplomarbeit <sup>[39]</sup> herstellen (3 mmol Ansatzgröße) (Abb. 25).

Abb. 25: Synthese von *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (**23**) <sup>[39]</sup>



## SYNTHESEN

Ein Scale Up auf die dreifache Menge an Edukt blieb trotz Verlängerung der Reaktionsdauer von zwei auf sechs Stunden mit einer Ausbeute von nur 12 % unter den Erwartungen (Tab. 3: *i*). Auch die Erhöhung des Ethanolanteils brachte keine sichtliche Verbesserung der Ausbeute (Tab. 3: *ii, iii*). Durch den Zusatz von Natriumsulfat <sup>[59,60]</sup> konnte die Ausbeute nur geringfügig verbessert werden (Tab. 3: *iv, v*). Die Durchführung der Reaktion in reinem Ethanol führte zu ähnlichen Ausbeuten (Tab. 3: *vi*). Um die Löslichkeit des Edukts zu verbessern wurde zusätzlich 1,4-Dioxan verwendet. Der Volumenanteil wurde in mehreren Versuchen schrittweise erhöht. Die Ausbeuten ließen sich dadurch aber nicht steigern. Auch der Zusatz von Salzsäure, wie es Marvel et al. <sup>[59]</sup> 1925 beschrieben, führte nicht zu besseren Ergebnissen (Tab. 3: *vii-x*). Die Lösungsmittelkombinationen aus 1,4-Dioxan:Wasser bzw. 1,4-Dioxan:EtOH lieferte vergleichbare Ausbeuten (Tab. 3: *xi – xii*). Insgesamt führten die Optimierungsversuche zu keiner Verbesserung der Ausbeute, so dass nach einer alternativen Synthese gesucht wurde.

Exp.	Chloral- hydrat (eq.)	NH <sub>2</sub> OH*HCl (eq.)	LM	sonst.	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	3.3	10.5	EtOH:H <sub>2</sub> O (5:2)	--	80 °C, 6 h	12
<i>ii</i>	3.3	10.7	EtOH:H <sub>2</sub> O (7:3)	--	80 °C, 2 – 6 h	17 – 26
<i>iii</i>	3.3	10.5	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	--	80 °C, 6 h	12 – 13
<i>iv</i>	1.1	3.4	EtOH:H <sub>2</sub> O (2:1)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> *H <sub>2</sub> O (8 eq.)	80 °C, 2 h	32
<i>v</i>	1.1	3.2	EtOH:H <sub>2</sub> O (1:1)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (8 eq.)	75 °C, 2 h	27
<i>vi</i>	3.3	11	EtOH	--	80 °C, 2 h	33
<i>vii</i>	1.1 – 1.2	1.5 – 3.2	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (8:5:1)	--	60 – 80 °C, 5 – 16 h	24 – 26
<i>viii</i>	1.2	1.5	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:5:1),	--	75 °C, 3 h → über Nacht bei RT	20
<i>ix</i>	1.1 – 3.4	1.5 – 11	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:2:2)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (*H <sub>2</sub> O) (8 eq.)	75 °C, 4 – 6 h	21 – 32
<i>x</i>	1.1	3.2	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:2:2)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (*H <sub>2</sub> O) (8 eq.) HCl (0.8 – 5 eq.)	75 °C, 6 – 8 h	28 – 38

## SYNTHESEN

<b><i>xi</i></b>	3.3	11	1,4-Dioxan:H <sub>2</sub> O (1:1 bzw. 2:1)	--	80 °C, 6 h	<b>24 – 26</b>
<b><i>xii</i></b>	1.1	3.2	1,4-Dioxan:EtOH (3:1)	--	80 °C, 4 h → über Nacht bei RT	<b>26</b>

Tab. 3: Versuche zur Optimierung der Synthese von *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (**23**)

### 3.1.1.6 SYNTHESE VON *N*-(5-BROM-2,3-DICHLORPHENYL)-2-ISONITROSOACETANILID (**23**) ÜBER 1-[2-{(5-BROM-2,3-DICHLORPHENYL)AMINO}-2-OXOETHYL]PYRIDIN-1- IUMCHLORID (**27**)

Prinz et al. <sup>[61]</sup> veröffentlichten 1978 eine mehrstufige Synthese zur Herstellung von Hydroxyiminoacetamiden, nach welcher nun Verbindung **23** hergestellt werden sollte. *N*-(3-Brom-5,6-dichlorphenyl)-2-chloracetamid (**26**) wurde zunächst mit Pyridin umgesetzt, um das Pyridiniumsalz **27** zu erhalten (Abb. 26).

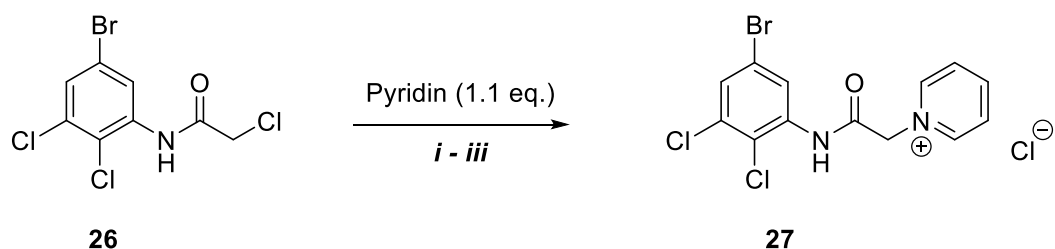


Abb. 26: Synthese des Pyridiniumionsalzes **27** analog Prinz et al. <sup>[61]</sup>

Exp.	c [mol/L]	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<b><i>i</i></b>	0.15	1,4-Dioxan	120 °C, 72 h	<b>51</b>
<b><i>ii</i></b>	0.1	DMF	Rückfluss, 1 h	<b>57</b>
<b><i>iii</i></b>	1.6	DMF	150 °C, 2 h	<b>75</b>

Tab. 4: Versuche zur Optimierung der Synthese des Pyridiniumsalzes **27**

## SYNTHESEN

Aufgrund von Löslichkeitsproblemen des Edukts **26** in Ethanol wurden 1,4-Dioxan bzw. *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet. Das 2-Chloracetamid **26** wurde dazu zusammen mit Pyridin in einem verschlossenen Mikrowellenvial im Ölbad gerührt (Abb. 26, Tab. 4: *iii*). Beim Erkalten fällt das Produkt aus und kann nach Abfiltrieren und Waschen direkt weiterverwendet werden. Das so erhaltene Pyridiniumsalz **27** wurde anschließend mit *N,N*-Dimethyl-*p*-nitrosoanilin und Natronlauge umgesetzt, um das Nitron **28** zu erhalten (Abb. 27).

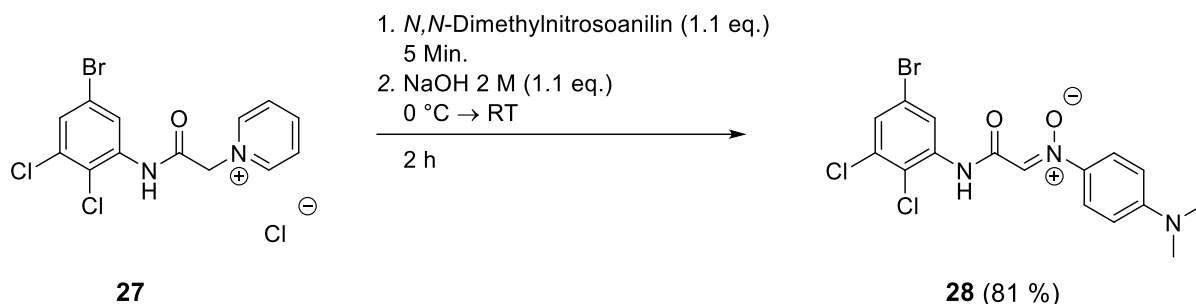


Abb. 27: Synthese des Nitrons **28** analog Prinz et al. [61]

Dieses wurde durch Zugabe von Wasser als olivgrüner Feststoff ausgefällt. Die Struktur wurde nur mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie überprüft. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wurde das Nitron **28** unter Verwendung eines sauren Ionenaustauschers gespalten und der resultierende Aldehyd anschließend mit Hydroxylaminhydrochlorid unter Erhitzen zum Rückfluss zum Oxim **23** umgesetzt (Abb. 28).

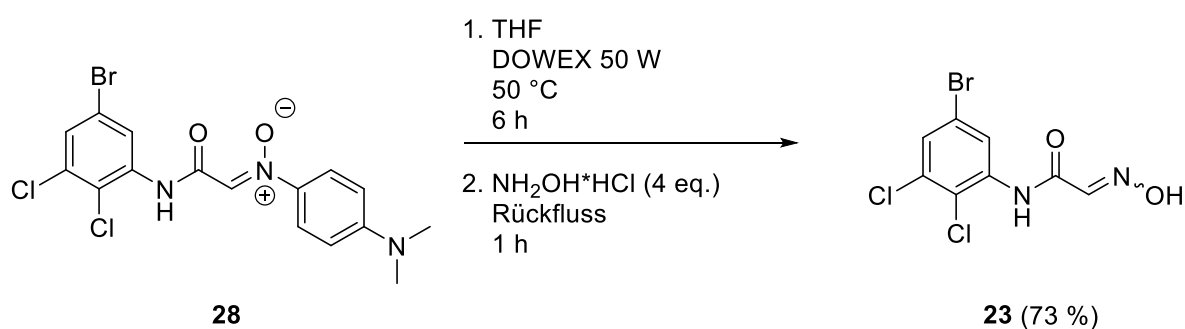


Abb. 28: Darstellung des Isonitrosoacetanilids (**23**) analog Prinz et al. [61]

Neben dem gewünschten Oxim **23** konnte noch 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) als Nebenprodukt der Reaktion identifiziert werden (Abb. 29). Über die Integralverhältnisse im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte der jeweilige Massenanteil berechnet werden, so dass sich eine Ausbeute von ca. 73 % für das Oxim **23** ergab. Das gewünschte Produkt konnte durch Aufnahme in fünfprozentiger Natriumhydroxid Lösung und anschließendem Ausfällen mit

## SYNTHESEN

Eisessig abgetrennt werden. Diese Darstellung analog Prinz et al. wurde allerdings später zugunsten einer kürzeren Syntheseroute aufgegeben und nicht mehr weiterverfolgt.

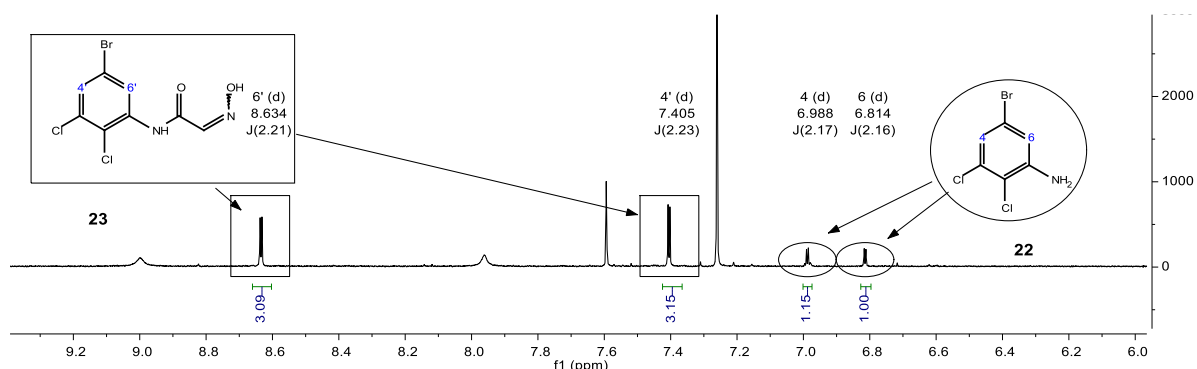


Abb. 29: Roh- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) des Isonitrosoacetanilids **23**

### 3.1.1.7 SYNTHESE VON *N*-(5-BROM-2,3-DICHLORPHENYL)-2-ISONITROSOACETANILID (**23**) MIT 2,2-DIACETOXYACETYLCHLORID (**29**)

Eine erheblich effizientere Herstellung von Isonitrosoacetaniliden eröffnet eine im Jahr 2005 veröffentlichte Methode von Rewcastle et al. <sup>[62]</sup>. In dieser zweistufigen Synthese wird zunächst das Anilin **A** mit 2,2-Diacetoxyacetylchlorid (**29**) zum Diacetoxyacetanilid **B** umgesetzt. Das Intermediat wird dann in situ zum Aldehyd hydrolysiert und mit Hydroxylaminhydrochlorid in wässrigem Ethanol zum gewünschten Produkt **C** kondensiert (Abb. 30).

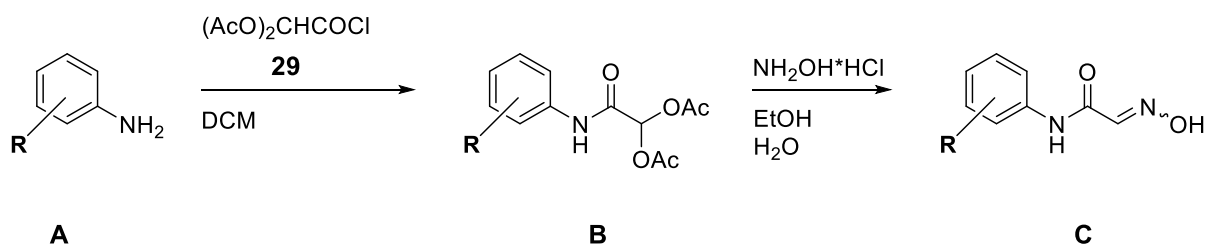


Abb. 30: Synthese von Isonitrosoacetaniliden nach Rewcastle <sup>[62]</sup>

Nach Rewcastle et al. <sup>[62]</sup> wurde das benötigte Acylierungsreagenz **29** über zwei Stufen hergestellt (Abb. 31). Ausgehend von wässriger Glyoxalsäure wurden zunächst die geminalen Hydroxygruppen der Hydratform in Acetanhydrid und Eisessig acyliert. Das Lösungsmittel wurde azeotrop unter Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und

## SYNTHESEN

mit Thionylchlorid in das Säurechlorid **29** überführt, welches durch Destillation aufgereinigt wurde.

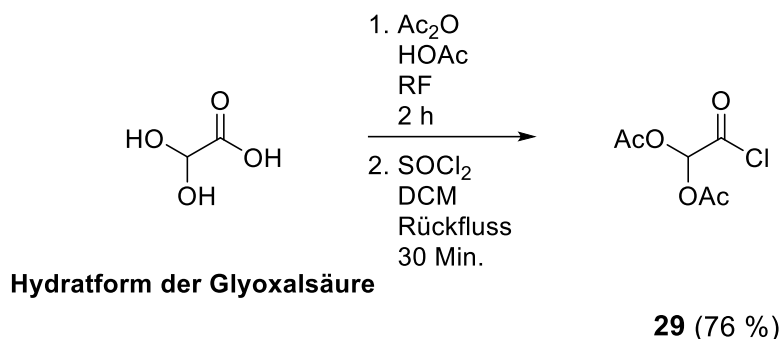


Abb. 31: Synthese von 2,2-Diacetoxyacetylchlorid (**29**) nach Rewcastle et al. [62]

Bei entsprechender Lagerung unter Schutzgas und Ausschluss von Feuchtigkeit ist das Säurechlorid **29** über einen längeren Zeitraum (> 6 Monate) stabil. Es ist jedoch ratsam, frisch destilliertes 2,2-Diacetoxyacetylchlorid (**29**) für die Synthese des Isonitrosoacetanilids **23** zu verwenden. Im ersten Schritt der Reaktion erfolgt in Gegenwart der Hilfsbase Natriumhydrogencarbonat die Acylierung des Anilin-Stickstoffs. Anschließende Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in wässrigem Ethanol liefert das gewünschte *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (**23**) in guter bis sehr guter Ausbeute. Das Produkt lässt sich einfach durch Zusatz von Wasser ausfällen. Die Ansatzgröße lässt sich bei dieser Reaktion nahezu beliebig variieren (9 bis 38 mmol an Edukt **22**) ohne auffällige Einbußen bei der Ausbeute (Abb. 32, Tab. 5).

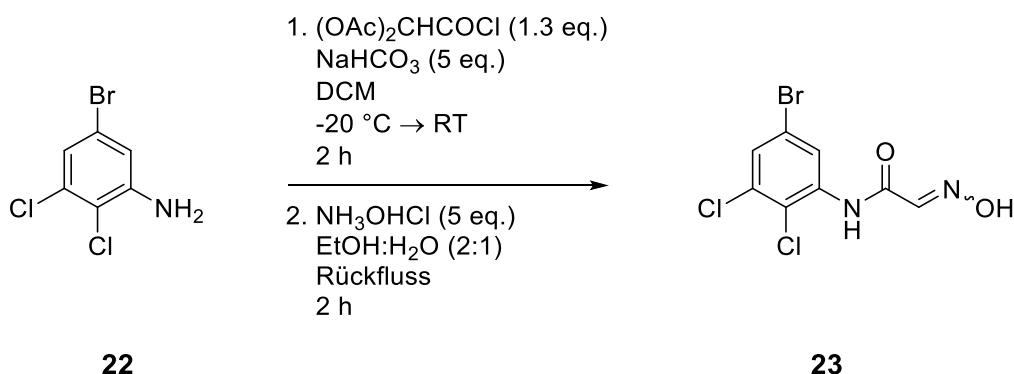


Abb. 32: Synthese von *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (**23**) analog Rewcastle et al. [62]

Versuch	<i>i</i>	<i>ii</i>	<i>iii</i>	<i>iv</i>	<i>v</i>	<i>vi</i>
Ansatzgröße [mmol]	9	11	17	33	34	38
Ausbeute [%]	98	95	95	93	86	85

Tab. 5: Synthese von *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (**23**) analog Rewcastle et al. [62]

### 3.1.1.8 CYCLISIERUNG UND REDUKTION ZU 4-BROM-6,7-DICHLORINDOLIN-2-ON (**19**)

Die Herstellung des Isatins **24** wurde in Anlehnung an eine Methode von Marvel et al. [59] durchgeführt und bereits in der vorangegangenen Diplomarbeit [39] beschrieben. Das entsprechende Isonitrosoacetanilid **23** wurde mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 45 Minuten bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch vorsichtig auf Eis gegossen, woraufhin das Cyclisierungsprodukt **24** als gelber Niederschlag ausfiel. Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Ansatzgröße problemlos von 0.71 auf ca. 31 mmol gesteigert werden. Das getrocknete Isatin **24** wurde im Anschluss ohne weitere Aufarbeitung in einer Wolff-Kishner-Reduktion [63] zum entsprechenden Indolin-2-on **19** umgesetzt. Das trockene Indolin-2,3-dion **24** wurde hierfür zunächst analog der Methode Hlavác et al. [63] in Eisessig suspendiert und unter Erwärmen gelöst. Zu der orange-gelben Lösung wurde vorsichtig Hydrazinhydrat zugetropft. Das gelbe Hydrazon **30** fiel als Feststoff aus und ließ sich in guter Ausbeute aus der Suspension durch Filtration isolieren. Die Synthese wurde bereits im Rahmen der Diplomarbeit [39] beschrieben und konnte im Laufe der Promotion im Grammmaßstab durchgeführt werden, so dass größere Mengen dieses Synthesebausteins hergestellt werden konnten. Das hergestellte Hydrazon **30** (Ansatzgrößen bis ca. 18 mmol) wurde in 10 %iger Natronlauge suspendiert und zum Rückfluss erhitzt, so dass sich eine dunkelbraune Lösung ergab. Diese wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 – 2 eingestellt, woraufhin ein brauner Niederschlag auftrat. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen konnte das so erhaltene Indolin-2-on **19** ohne weitere Aufarbeitung in analysenreiner Form für weitere Modifikationen an den Positionen 4 und 3 verwendet werden (Abb. 33).

## SYNTHESEN

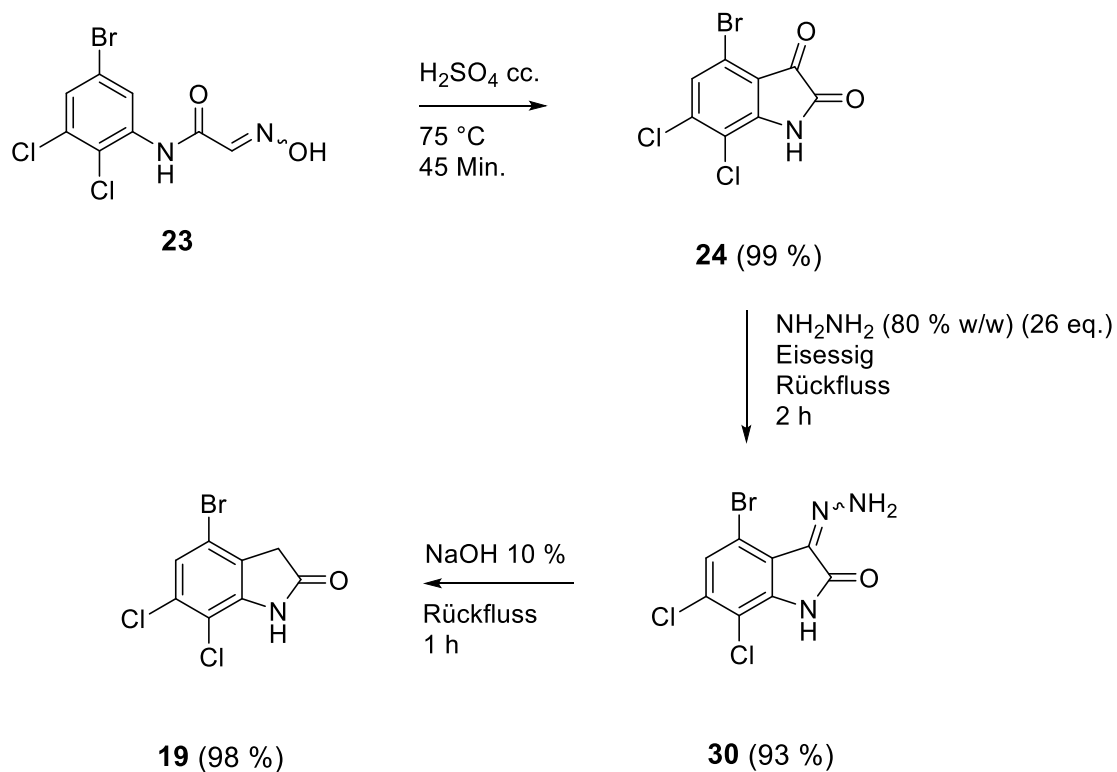


Abb. 33: Synthese von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**)

### 3.1.2 SYNTHESE VON 6,7-DICHLOR-4-IODINDOLIN-2-ON (**35**)

Im Verlauf dieser Arbeit wurde bei der Umsetzung von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) in klassischen Kreuzkupplungsreaktionen (z.B. Suzuki, Sonogashira) das gewünschte Produkt gar nicht oder nur in schlechten Ausbeuten erhalten. Da Iodaromaten bei Kreuzkupplungen reaktiver als ihre Brom-Analoga sind <sup>[45,64,65]</sup>, war es daher von Interesse, das entsprechende Iod-Derivat herzustellen, um die Ausbeute bei diesen Reaktionen zu erhöhen. Die Darstellung von 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2-on (**35**) sollte analog der Synthese des Bromindolin-2-ons **19** durchgeführt werden (Abb. 19, Abb. 34) und wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

## SYNTHESEN

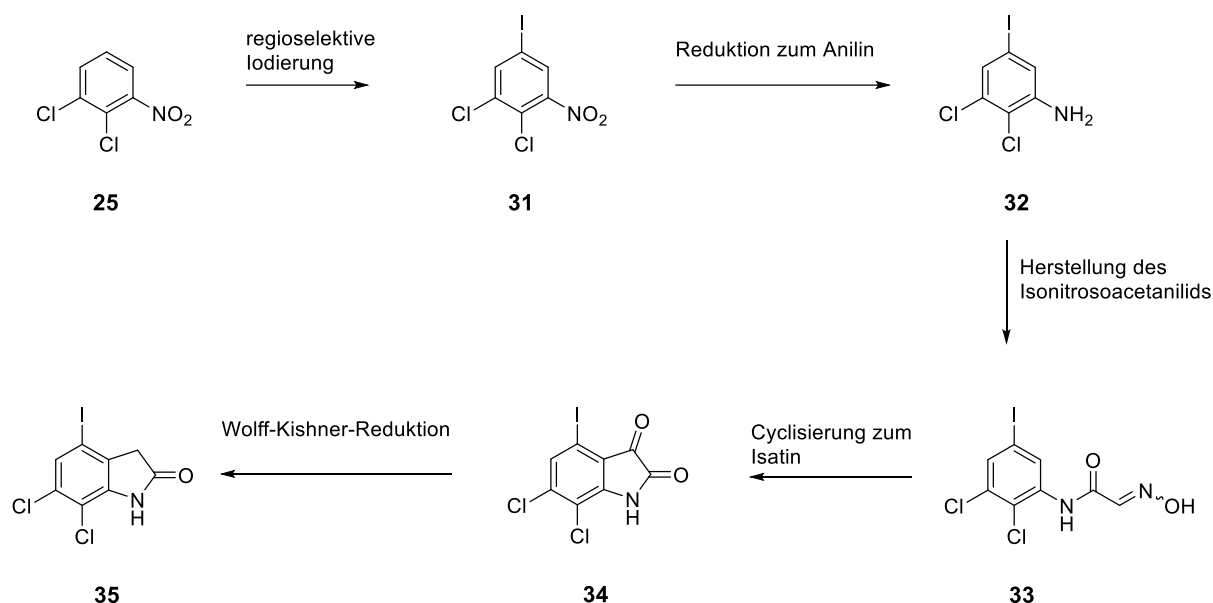


Abb. 34: Geplante Syntheseabfolge für die Darstellung von 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2-on (35)

### 3.1.2.1 SYNTHESE VON 5-IOD-2,3-DICHLORNITROBENZEN (31)

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2,3-Dichlornitrobenzen (**25**) sollte zunächst 2,3-Dichlor-5-iodnitrobenzen (**31**) hergestellt werden. Im Arbeitskreis von Prof. Knochel <sup>[66]</sup> wurde elementares Iod in Anwesenheit von Silbersulfat für die Iodierung von Aromaten verwendet. Trotz der Anwesenheit von elektronenziehenden Substituenten (4-COOEt, 4-F, 4-CN) gelang es den Autoren mit dieser Methode, Anilinderivate in *ortho*-Position zur Aminogruppe in guten Ausbeuten zu iodieren (Abb. 35).

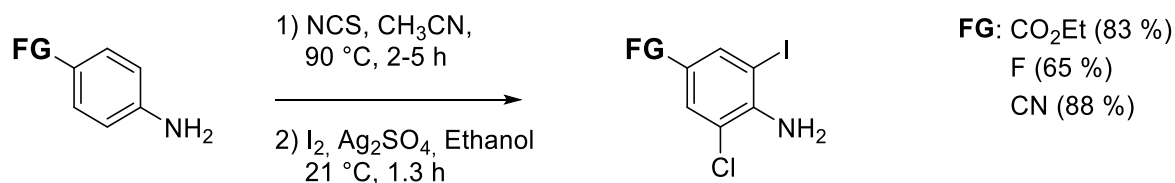


Abb. 35: Sukzessive Chlorierung und Iodierung von Aromaten mit elektronenziehenden Substituenten nach Knochel <sup>[66]</sup>

Diese Methode wurde auf 2,3-Dichlornitrobenzen (**25**) angewandt. Der *meta*-dirigierende Effekt der Nitrofunktion für elektrophile aromatische Substitutionen sollte den Halogensubstituenten an die erwünschte Position bringen. Laut GC-MS-Analyse des



## SYNTHESEN

Rohprodukts fand auch nach Variation der Reaktionszeit keine Umsetzung zum gewünschten Produkt statt (Abb. 36).

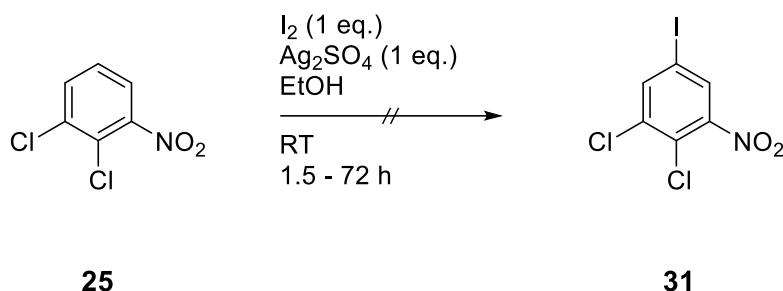
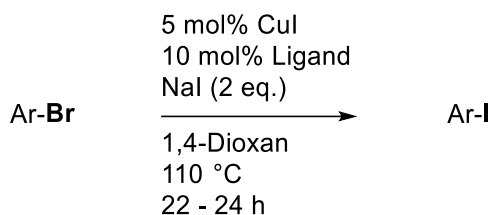


Abb. 36: Versuch zur Iodierung von 2,3-Dichlornitrobenzen analog Knochel <sup>[66]</sup>

Der elektronenziehende Effekt der Nitrogruppe ist offensichtlich so stark, dass Iod als Elektrophil nicht ausreichend reaktiv ist. Nach einer Methode von Derbyshire <sup>[55]</sup> wurde bereits erfolgreich 1,2-Dichlor-3-nitrobenzen (**25**) zu 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**) umgesetzt. *In situ* wurde dabei durch die Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure eine hochreaktive Bromoniumspezies generiert, die den Aromaten elektrophil attackieren konnte (Abb. 20). Diese Methode wurde mit elementarem Iod als Elektrophil durchgeführt, doch auch hier blieb eine Umsetzung zum gewünschten Produkt aus. Für die Iodierung von desaktivierten Aromaten sind harsche Reaktionsbedingungen erforderlich. Durch die Verwendung von Trifluormethansulfonsäure gelang es Olah et al. <sup>[67]</sup> *in situ* aus *N*-Iodsuccinimid ein Superelektrophil in Form von Iod(I)trifluormethansulfonat zu generieren, mit dem sich u.a. Nitroaromaten halogenieren ließen. Doch auch unter diesen supersauren Reaktionsbedingungen ließ sich der Nitroaromat **25** unter Verwendung von ein bzw. fünf Äquivalenten Trifluormethansulfonsäure nicht iodieren.

### 3.1.2.2 VERSUCHE ZUR „AROMATISCHEN FINKELSTEIN-REAKTION“

Buchwald et al. <sup>[68]</sup> gelang die Darstellung von verschiedenen Aryliodiden durch einen kupferkatalysierten Halogenaustausch und er bezeichnete diese Reaktion als „aromatische Finkelstein-Reaktion“. Dabei wurden synthetisch leichter zugängliche Arylbromide nahezu vollständig in Aryliodide konvertiert. Dies gelang den Autoren durch die Verwendung von Natriumiodid in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(I)iodid und verschiedener 1,2- oder 1,3-Diamin-Liganden (Abb. 37), von denen v.a. *trans*-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin überragende Ergebnisse lieferte.



Liganden:

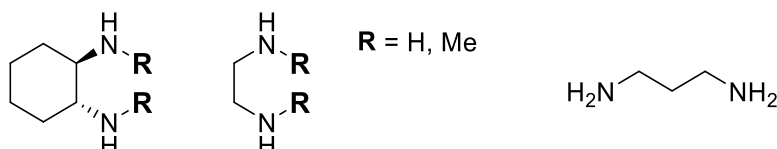
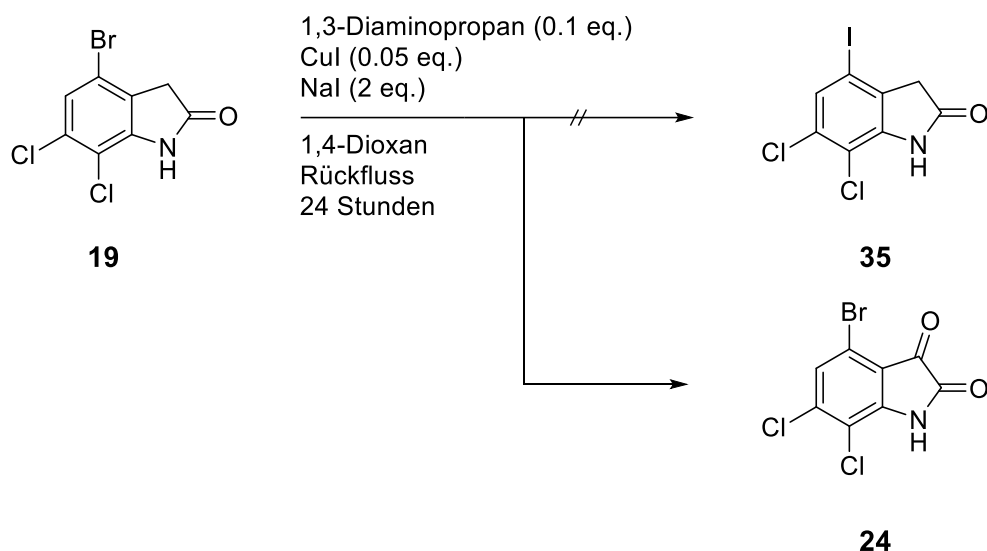


Abb. 37: Liganden für den kupferkatalysierten Halogenaustausch nach Buchwald <sup>[68]</sup>

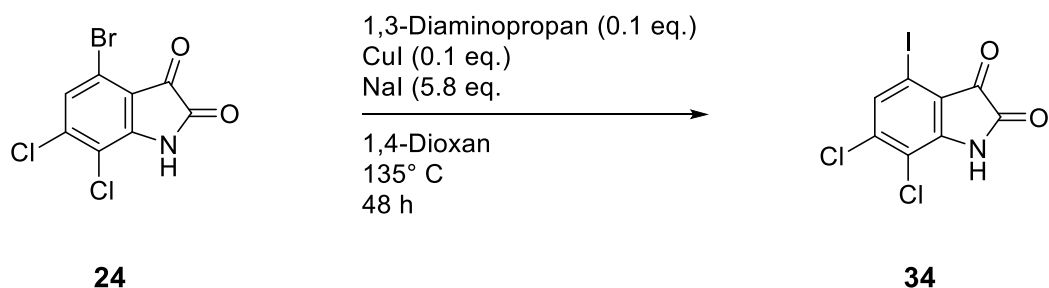
Die „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ eröffnete die Möglichkeit zu einer effizienteren Synthese von 6,7-Dichlor-4-iod-indolin-2-on (**35**). Das bereits vorhandene 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) könnte direkt in der Halogen-Austausch-Reaktion zum Iod-Analogen **35** umgesetzt werden. Somit ließe sich eine separate Syntheseroute zur Darstellung von 6,7-Dichlor-4-iod-indolin-2-on (**35**) umgehen.

4-Brom-6,7-dichlorindolin (**19**) wurde in Anwesenheit von 1,3-Diaminopropan, Kupfer(I)iodid und Natriumiodid in 1,4-Dioxan unter Schutzgas zum Rückfluss erhitzt. Statt des anvisierten Iod-Analogons, konnte nur das Oxidationsprodukt, 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**), (Ausbeute ca. 39 %) isoliert und geringe Mengen des Edukts mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie identifiziert werden (Abb. 38). Möglicherweise führte die Anwesenheit von Sauerstoff zur Oxidation des Indolin-2-ons **19** zum Indolin-2,3-dion **24**. In einem alternativen Ansatz wurde versucht, die aromatische Finkelstein-Reaktion auf der Stufe des Brom-Indolin-2,3-dions **24** durchzuführen.



**Abb. 38:** Versuch zur aromatischen Finkelstein-Reaktion zur Synthese von 6,7-Dichlor-4-iod-indolin-2-on (35)

Die Umsetzung von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) in der „aromatischen Finkelstein-Reaktion“ lieferte nach 48 Stunden im Druckgefäß das gewünschte Produkt **34** in einer mäßigen Ausbeute von ca. 25 %. Allerdings fanden sich auch noch Reste des Edukts **24** wieder, die säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden konnten, so dass auch diese Reaktion nicht mehr weiterverfolgt wurde (Abb. 39).



**Abb. 39:** „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ an 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (24)

Buchwald et al. gelang es u.a. 4-Brom-3-nitrotoluol durch Umsetzung mit Iodid in Gegenwart von 1,2-Diamin-Liganden in 4-Iod-3-nitrotoluol zu überführen (Ausbeute: 96 %) <sup>[68]</sup>. Da die direkte Iodierung von 2,3-Dichlornitrobenzen erfolglos war (Abb. 36), wurde als alternativer Zugang die „aromatische Finkelstein-Reaktion“ ins Auge gefasst, um das gewünschte 1,2-Dichlor-5-iod-3-nitrobenzen (**31**) aus 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**) herzustellen (Abb. 40).

## SYNTHESEN

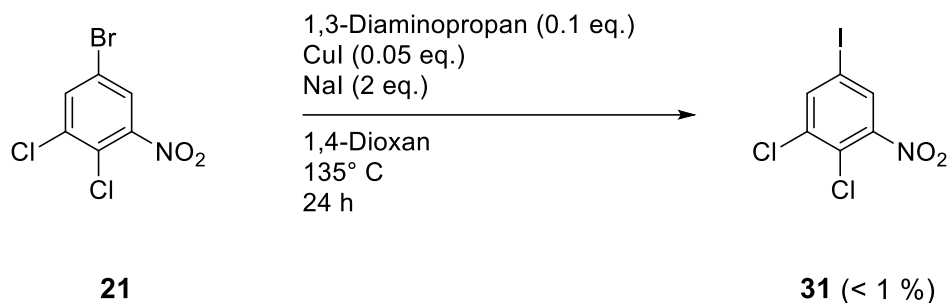


Abb. 40: Kupferkatalysierter Halogenaustausch analog Buchwald et al. [68]

Das benötigte Arylbromid **21** wurde wie in Kapitel 3.1.1.1 beschrieben hergestellt. Die Reaktion wurde in einem Druckgefäß durchgeführt. Als Ligand wurde 1,3-Diaminopropan verwendet, das auch Buchwald et al. [68] bei ihren Experimenten verwendet hatten und welches im Vergleich zum *trans*-*N,N'*-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin erheblich kostengünstiger ist. Nach 24 Stunden bei 135 °C wurde eine Reaktionskontrolle per GC-MS durchgeführt (Abb. 41). Neben dem Edukt (Retentionszeit bei 6.946 Min.) wurden zwei weitere Verbindungen detektiert, von denen eine als mögliche Zielverbindung identifiziert wurde (Retentionszeit bei 8.370 Min.). Das Massenspektrum zeigte die Massen- und Isotopenpeaks des gewünschten Produkts (319 und 317 für die Chlor-Isotopen) (Abb. 42). Es wurden allerdings weniger als 1 % (laut GC-MS) zur gewünschten Iod-Verbindung **31** umgesetzt, so dass auch diese Methode für die Darstellung von 2,3-Dichlor-5-iodnitrobenzen (**31**) unbrauchbar war (Abb. 40).

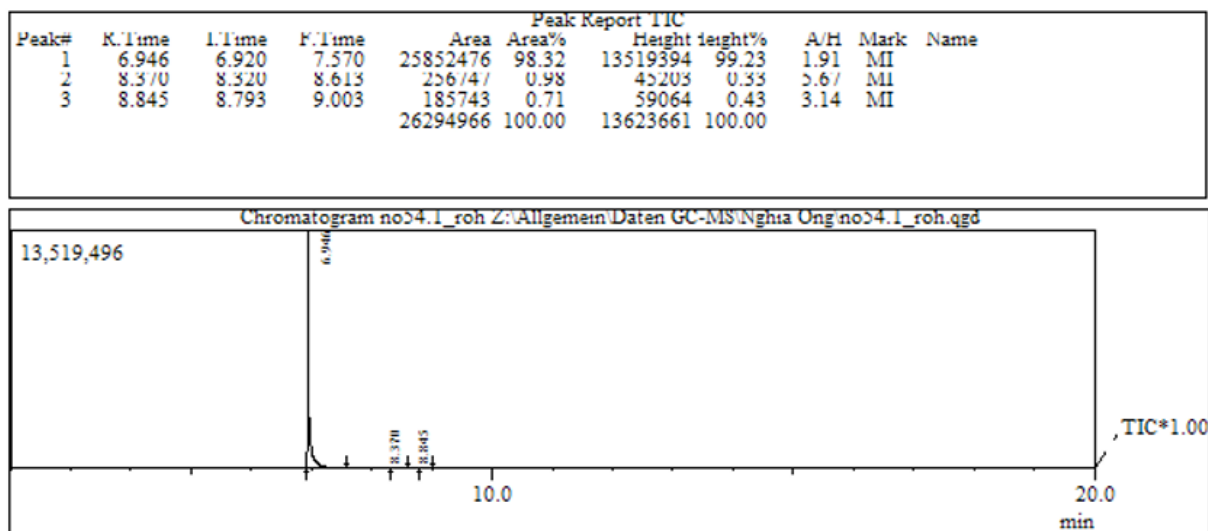


Abb. 41: Reaktionskontrolle der „aromatischen Finkelstein-Reaktion“ an 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**)

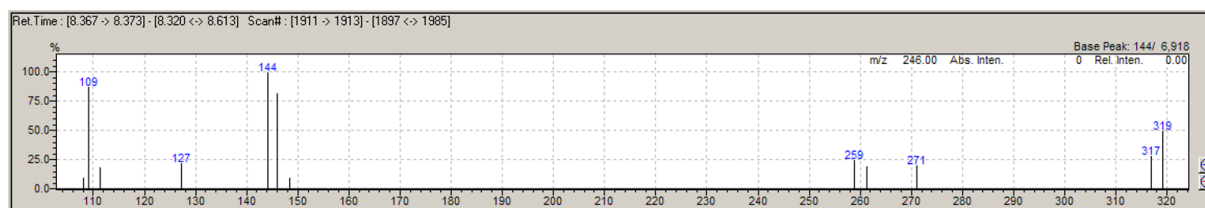


Abb. 42: Massenspektrum des Produktpeaks bei 8.370 Min.

Da vermutet wurde, dass die relativ lange Reaktionszeit und hohe Temperatur zur Zersetzung führen, wurde auf eine Austausch-Reaktion auf der Stufe des Isonitrosoacetanilids **23** verzichtet. Stattdessen wurde auf der Stufe des Anilins versucht, 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) zum entsprechenden Iod-Analogon **32** umzusetzen. Neben der konventionellen Umsetzung im Ölbad wurde auch die Reaktionsdurchführung unter Mikrowellenbedingungen durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

### 3.1.2.3 SYNTHESE VON 5-IOD-2,3-DICHLORANILIN (**32**)

Mikrowellengestützte Synthesen ermöglichen Reaktionen, die durch konventionelles Erhitzen gar nicht von statten gehen oder mitunter sehr lange Reaktionszeiten <sup>[69]</sup> erfordern. Die Verwendung eines Mikrowellenreaktors sollte die Umsetzung des Bromanilins **22** zum Iodanilin **32** erheblich beschleunigen. Im Vergleich zu den zeitgleich durchgeführten Versuchen, die konventionell im Ölbad durchgeführt wurden, konnte die Reaktionszeit beträchtlich reduziert werden (Abb. 43, Tab. 6, Abb. 45, Tab. 7). Durch Variation der Reaktionszeit unter Mikrowellenbestrahlung und Erhöhung der Menge an Kupfer(I)iodid konnte zwar eine deutliche Steigerung der Ausbeute von 7 % auf bis zu 57 % erreicht werden (Abb. 43, Tab. 6), aber dennoch waren die Ergebnisse nicht zufriedenstellend, da sich Edukt und Produkt säulenchromatographisch nicht trennen ließen.

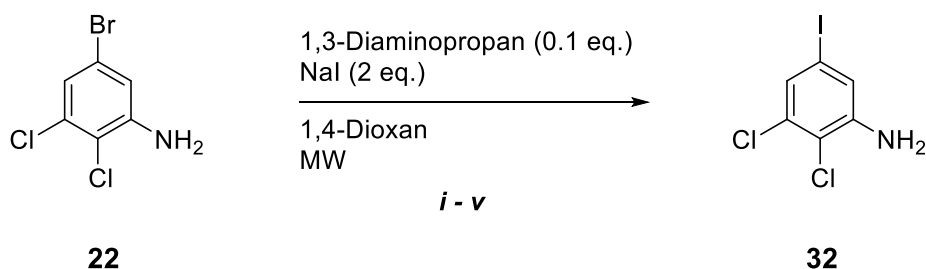
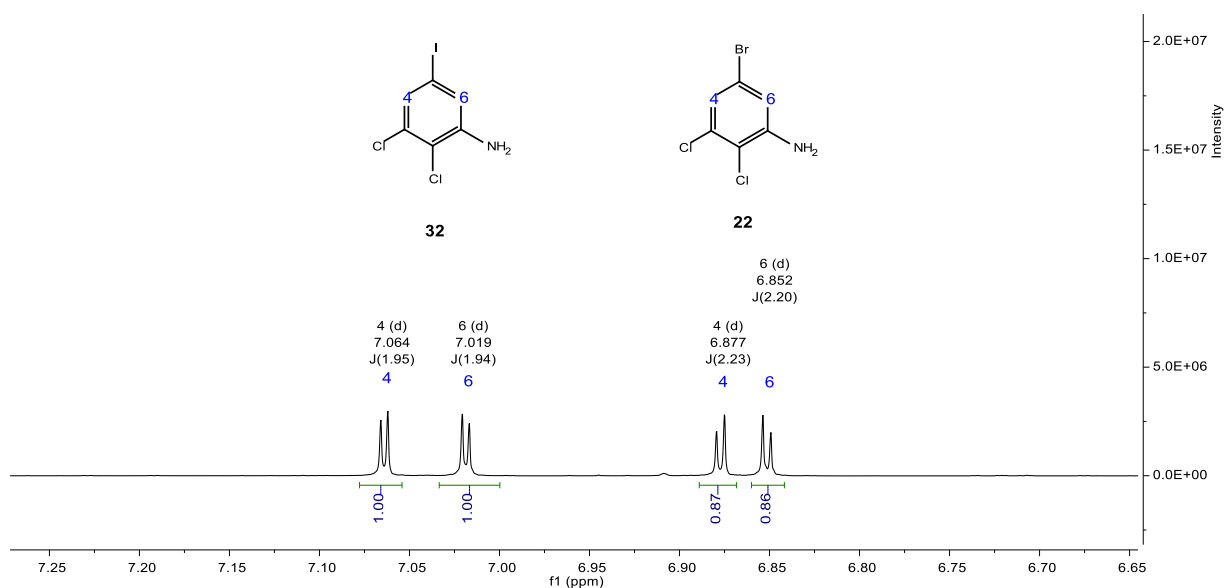


Abb. 43: „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ unter Mikrowellenbedingungen

Exp.	Cul (eq.)	Temp. [°C]	Dauer [Min.]	Ausbeute [%]
<i>i</i>	0.05	120	5	7
<i>ii</i>	0.08	120	30	44
<i>iii</i>	0.08	155	30	45
<i>iv</i>	0.06	180	30	29 – 57
<i>v</i>	0.1	155	30	52

Tab. 6: „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ unter Mikrowellenbedingungen

Die Ausbeute wurde aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren über das Integralverhältnis berechnet (Abb. 44). Wie dem Spektrum zu entnehmen ist (Abb. 44) beträgt das Produkt-Edukt Verhältnis 1:0.87. Nur etwas mehr als die Hälfte des eingesetzten Eduktes konnte zum gewünschten Produkt umgesetzt werden.

Abb. 44:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (Methanol- $\text{d}_4$ ) von 5-Iod-2,3-dichloranilin (32) im Gemisch mit Edukt 22

## SYNTHESEN

Der Anteil des Produkts und somit die Ausbeute lässt sich durch eine alleinige Temperaturerhöhung nicht weiter erhöhen. Auf eine weitere Umsetzung dieser Gemische aus Brom- und Iodverbindung wurde verzichtet, da dies zu Produktgemischen geführt hätte. Simultan durchgeführte Versuche, in denen 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) durch konventionelles Erhitzen umgesetzt wurde, zeigten vergleichbare bzw. sogar bessere Ergebnisse für den Halogenaustausch (Abb. 45). Aus diesem Grund wurde die mikrowellengestützte Synthese von 2,3-Dichlor-5-iodanilin (**32**) nicht weiter verfolgt.

### 3.1.2.4 „AROMATISCHE FINKELSTEIN-REAKTION“ UNTER KONVENTIONELLEN BEDINGUNGEN

Wurde das Bromanilinderivat **22** konventionell unter Rückfluss mit Kupfer(I)iodid, Natriumiodid und 1,3-Diaminopropan umgesetzt, erhielt man 51 % an gewünschtem 2,3-Dichlor-5-iod-anilin (**32**) (Abb. 45, Tab. 7: *i*). Die Reaktionsdurchführung in einem Druckgefäß bei vergleichbarer Temperatur und Reaktionsdauer führte nur zu einer geringfügigen Verbesserung der Ausbeute (Abb. 45, Tab. 7: *ii*). Bei entsprechend langer Reaktionszeit konnten deutlich höhere Ausbeuten erreicht werden (Abb. 45, Tab. 7: *iii – v*). Angesichts der langen Reaktionsdauer erwies sich zudem die Verwendung eines Druckgefäßes aus Glas hier als Vorteil, da keine zusätzliche Überwachung der Kühlvorrichtung notwendig war. Allerdings wurde gelegentlich überprüft, ob sich Feststoffe an der Gefäßinnenseite anlagern. Diese wurden dann gegebenenfalls durch Klopfen gelöst, so dass eine gute Durchmischung der Suspension möglich war. Außerdem empfiehlt es sich für die „aromatische Finkelstein-Reaktion“, unter Schutzgas zu arbeiten und wasserfreie Lösungsmittel zu benutzen, da ansonsten die Ausbeute geringer ausfällt (73 – 88 %).

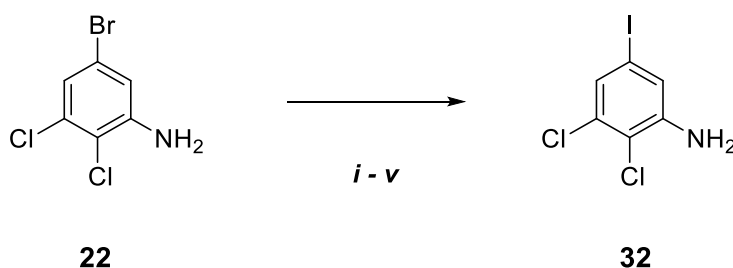


Abb. 45: „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ unter konventionellen Bedingungen

Exp.	Cul (eq.)	Temp. [°C]	1,3-Diamino- propan (eq.)	Nal (eq.)	LM	Dauer [h]	Ausbeute [%]
<i>i</i>	0.06	Rückfluss	0.1	2	1,4-Dioxan	19	<b>51</b>
<i>ii</i>	0.05	120	0.1	2	1,4-Dioxan	19	<b>58</b>
<i>iii</i>	0.08	120	0.1	2	1,4-Dioxan	88	<b>83</b>
<i>iv</i>	0.07	120	0.1	2	1,4-Dioxan	24	<b>68</b>
<i>v</i>	0.05	120	0.1	2	1,4-Dioxan	115	<b>91</b>

Tab. 7: „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ unter konventionellen Bedingungen

Mehrere Experimente wurden durchgeführt, um die Umsetzung im Druckgefäß zu optimieren. Ziel war eine quantitative Umsetzung zu 2,3-Dichlor-5-iodanilin (**32**) mit größtmöglicher Reinheit und in möglichst großem Maßstab. Die Experimente dazu sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 8). Die Temperatur wurde auf 135 °C festgelegt. Die Menge an Natriumiodid wurde nicht verändert, ebenso wenig die Menge an zugesetztem 1,3-Diaminopropan-Liganden. Die Konzentration des Edukts für die Versuche wurde auf ca. 2 bis 2.3 mol/L begrenzt. Dies gewährleistet eine genügend hohe Konzentration und ermöglicht eine ausreichende Durchmischung. Die Reaktionsdauer betrug 48 Stunden. Variiert wurde die Menge an eingesetztem Kupfer(I)iodid von 0.05 eq. bis 0.1, 0.2 und 0.5 eq. (Tab. 8). Die Steigerung der Menge an Kupferkatalysator machte sich in einer erheblichen Steigerung der Ausbeute bemerkbar. Die weitere Erhöhung auf 0.5 eq. führte aber keine wesentliche Verbesserung oder Verschlechterung herbei (Tab. 8: *ii*).

Exp.	Edukt [mmol]	Cul (eq.)	Dauer [h]	Temp. [°C]	Reinheit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	2.69	0.05	48	135	98	<b>68</b>
<i>ii</i>	2.95	0.5	48	135	87	<b>87</b>
<i>iii</i>	4.22 – 6.28	0.1	48	135	94 – 98	<b>86 – 96</b>
<i>iv</i>	7.2 – 9.59	0.1	48	135	88 – 98	<b>73 – 95</b>
<i>v</i>	10.32 – 11.03	0.1	48	135	97 – 98	<b>89 – 95</b>
<i>vi</i>	8.95 – 10.25	0.2	48	135	93	<b>90 – 99</b>
<i>vii</i>	20.7	0.2	48	135	96	<b>96</b>

Tab. 8: Optimierungsversuche für die „aromatische Finkelstein-Reaktion“

Die Verwendung von 0.1 eq. Kupfer(I)iodid führte zu Ausbeuten im Bereich von 73 – 96 % bei einem Scale Up von 4 auf 11 mmol Edukt und einer Reinheit zwischen 88 – 98 % (Tab. 8, *iii* – *v*). 0.2 eq. des Kupferkatalysators führten zu sehr guten Ausbeuten zwischen 90 und 99 %



## SYNTHESEN

bei einer hohen Reinheit von 93 – 96 % und (Ansatzgröße im Bereich 9 – 21 mmol) und sind somit optimal für die „aromatische Finkelstein-Reaktion“ (Abb. 46, Tab. 8, **vi**, **vii**). Der so erhaltene iodierte Anilinbaustein **32** konnte anschließend wie geplant (Abb. 34) zur Isonitrosoacetanilid-Verbindung **33** umgesetzt werden.

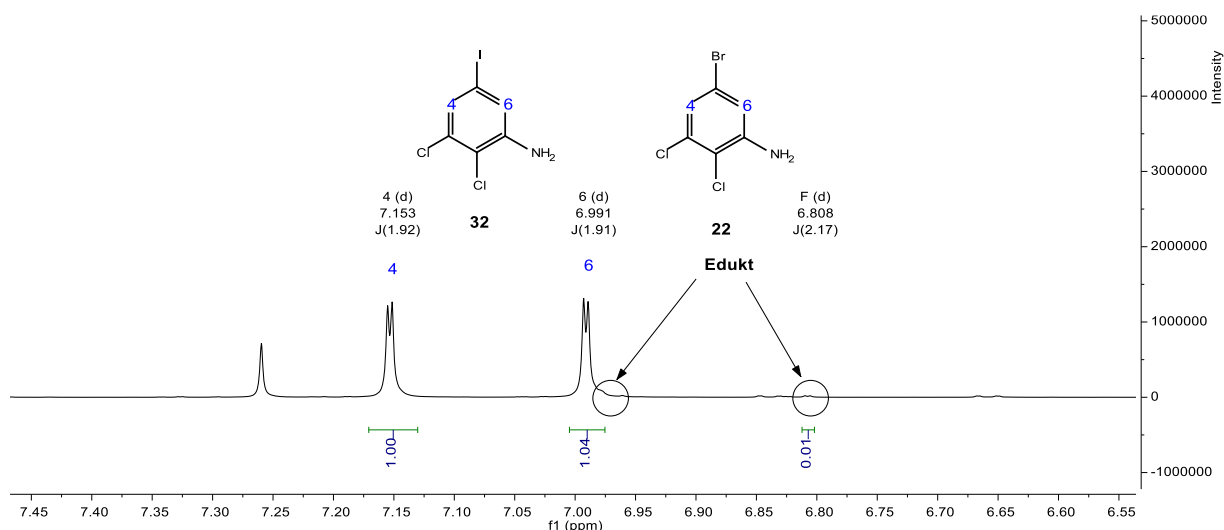
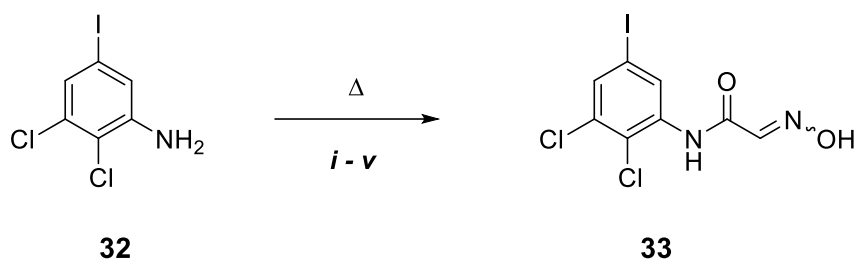


Abb. 46:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) des Rohprodukts der „aromatischen Finkelstein-Reaktion“

### 3.1.2.5 SYNTHESE VON *N*-(2,3-DICHLOR-5-IODPHENYL)-2-ISONITROSOACETANILID (**33**)

Zur Darstellung von *N*-(2,3-Dichlor-5-iodphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (**33**) wurde zunächst das Anilin **32** mit Chloralhydrat und Hydroxylaminhydrochlorid (vgl. S. 21, 24, Abb. 25) umgesetzt, da zum damaligen Zeitpunkt die Herstellung des Isonitrosoacetanilids nach der Methode von Rewcastle et al. <sup>[62]</sup> noch nicht etabliert war. Die Optimierungsversuche sind im Folgenden tabellarisch aufgelistet. Bei der Umsetzung mit Chloralhydrat in wässrigen Lösungsmittelgemischen aus Ethanol und 1,4-Dioxan konnten nur mäßige Ausbeuten bis zu 32 % erreicht werden. Diese sind vergleichbar mit den Ergebnissen des Brom-Analogons (Tab. 9: **i** – **iv**, Tab. 3). Eine ergiebige Synthese gelang schließlich analog Rewcastle et al. <sup>[62]</sup> mit 2,2-Diacetoxyacetylchlorid und Hydroxylaminhydrochlorid (Tab. 9: **v**).

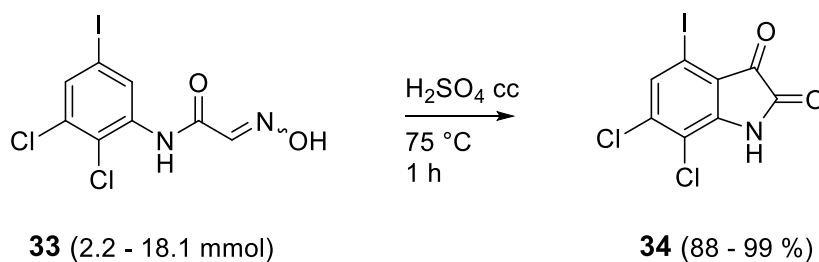
Abb. 47: Synthese von *N*-(2,3-Dichlor-5-iodphenyl)-2-isonitrosoacetanilid 33

Exp.	Chloralhydrat (eq.)	NH <sub>2</sub> OH·HCl (eq.)	LM	sonst.	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	1.5 – 1.6	3.1 – 3.2	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:2:3)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (8.3 – 8.5 eq.), HCl (5 – 13 eq.)	100 °C, 48 h	<b>0 – 11</b>
<i>ii</i>	1.5 – 1.8	2.7 – 3.1	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:3:3)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (*10 H <sub>2</sub> O) (7.3 – 8.5 eq.), HCl (2 eq.)	100 °C, 48 h	<b>6 – 30</b>
<i>iii</i>	1.5 – 1.6	3.0 – 3.2	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:3:3)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (8.0 – 8.1 eq.),	100 °C, 48 – 92 h	<b>10 – 32</b>
<i>iv</i>	1.5	2.7 – 3.1	EtOH:H <sub>2</sub> O:1,4-Dioxan (1:3:3)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (7.9 – 8.0 eq.),	100 – 135 °C, 10 – 40 Min.*	<b>10 – 17</b>
<i>v</i>	1. (AcO) <sub>2</sub> CHCOCl (1.3 eq.), NaHCO <sub>3</sub> (5 eq.), - 20 °C → RT, 2 h 2. H <sub>2</sub> NOH-HCl (5 eq.), EtOH:H <sub>2</sub> O (2:1), RF, 2 h ( <b>71 – 93 %</b> )					

Tab. 9: Optimierungsversuche für die Synthese von *N*-(2,3-Dichlor-5-iodphenyl)-2-isonitrosoacetanilid (33)  
(\* = unter Mikrowellenbedingungen)

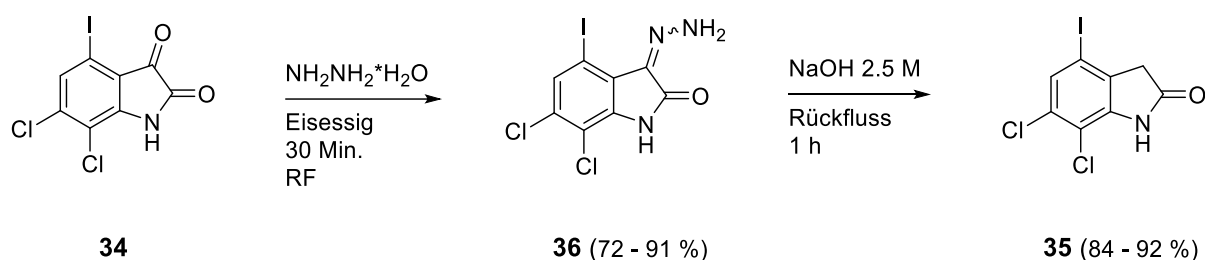
### 3.1.2.6 SYNTHESE VON 6,7-DICHLOR-4-IODINDOLIN-2,3-DION (34)

Das Iodindolin-2,3-dion-Derivat **34** wurde analog der in Kapitel 3.1.1.4 beschriebenen Methode hergestellt. Auch hier konnten Ansatzgrößen im Grammmaßstab mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden (Abb. 48).

Abb. 48: Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**)

### 3.1.2.7 SYNTHESE VON 6,7-DICHLOR-4-IODINDOLIN-2-ON (**35**)

Analog zur Synthese des Hydrazons **30** wurde das entsprechende Iod-Derivat **36** dargestellt. Die Reaktion von 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**34**) mit Hydrazinhydrat wurde in Ansatzgrößen bis zu 8.3 mmol mit guten bis sehr guten Ausbeuten (72 – 91 %) durchgeführt (Abb. 49).

Abb. 49: Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**)

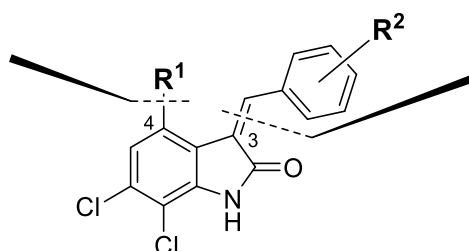
Die Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift zur Herstellung des Brom-Analogons **19**. Bei Ansatzgrößen bis zu ca. 7.2 mmol konnten sehr gute Ausbeuten zwischen 84 – 92 % erreicht werden (Abb. 49). Nach umfassenden Optimierungsarbeiten ließen sich somit ausreichende Mengen des 4-Iod-indolin-2-ons **35** für die Kreuzkupplungsversuche bereitstellen.

### 3.2 SYNTHESE VON AN POSITION 4 MODIFIZIERTEN 3-ARYLIDENINDOLIN-2-ONEN

Ausgehend von den 4,6,7-trihalogenierten Indolin-2-onen **19** und **35** sollten zwei weitere Syntheseschritte erfolgen, um zu den anvisierten an Position 4 modifizierten 3-Aryliden-6,7-dichlorindolin-2-onen zu gelangen (Abb. 50). Im Laufe der Arbeit ergaben sich zum Teil erhebliche Syntheseprobleme, die einen Strategiewechsel hinsichtlich der Abfolge der einzelnen Syntheseschritte und der Art der verwendeten Edukte erforderlich machten. Die durchgeführten Experimente und Erkenntnisse werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

#### Kreuzkupplung

Heck  
Suzuki  
Sonogashira  
Hartwig-Buchwald  
Stille  
Ullmann



#### Kondensation mit Ar-CHO

$R^2 =$

- 4-Nitro
- 4-Fluor
- 4-Trifluormethyl
- 3,5-Bistrifluormethyl
- 3-Hydroxy
- 4-Methoxy
- H
- 3,5-Dibrom-4-hydroxy
- 3-Chlor-4-methoxy

**Abb. 50: Geplante Syntheseschritte zur Synthese von an Position 4 modifizierten 3-Aryliden-6,7-dichlorindolin-2-onen**

Prinzipiell sind zwei verschiedene Syntheserouten, die sich bezüglich ihrer Reihenfolge unterscheiden, möglich, um die anvisierten 3-Arylidenindolin-2-one, die an Position 4 einen variablen Rest tragen, herzustellen.

#### Variante A:

**Variante A** sieht zuerst die Kondensation des 4-halogenierten Indolin-2-ons **19** oder **35** mit einem aromatischen Aldehyd nach Knoevenagel vor und anschließend die Modifizierung an Position 4 (Abb. 51). Im Rahmen der Dissertation wurde eine Reihe unterschiedlicher aromatischer Aldehyde für die Kondensation verwendet (Abb. 52). Das Ergebnis der Knoevenagel-Kondensation sind 3-Arylidenindolin-2-one des Typs **A** (Abb. 51, Abb. 52, Tab. 10). Sämtliche Kondensationsprodukte zeigten die unangenehme Eigenschaft, in gängigen

## SYNTHESEN

Lösungsmitteln sehr schlecht löslich zu sein. Dies erschwert die Herstellung einer homogenen Reaktionslösung für die weitere Umsetzung zu den gewünschten Produkten. Somit wurde nach einer Reihe von frustrierenden Fehlversuchen schließlich der **Variante B** der Vorzug gegeben.

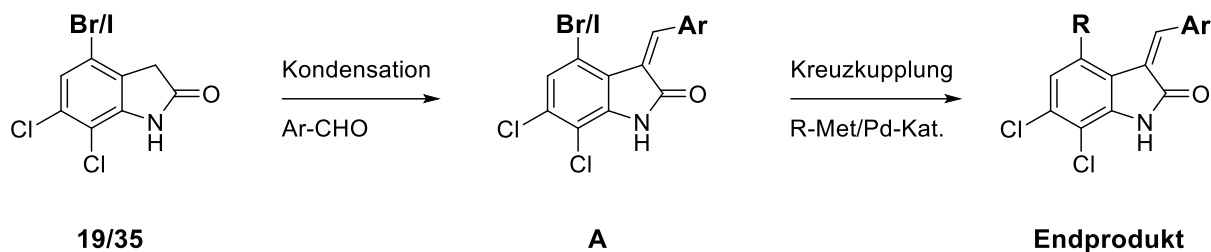


Abb. 51: Variante A: 1. Schritt: Kondensation → 2. Schritt: Einführen eines Restes R an Position 4

Im Zuge dieser Arbeiten fielen eine Reihe von 3-Arylidendindolin-2-onen mit Brom- bzw. Iod-Substituenten an C-4 an. Diese ließen sich problemlos durch Kondensation der Indolin-2-one **19** bzw. **35** mit aromatischen Aldehyden in Ethanol mit Piperidin als Base herstellen (Abb. 52, Abb. 53, Tab. 10).

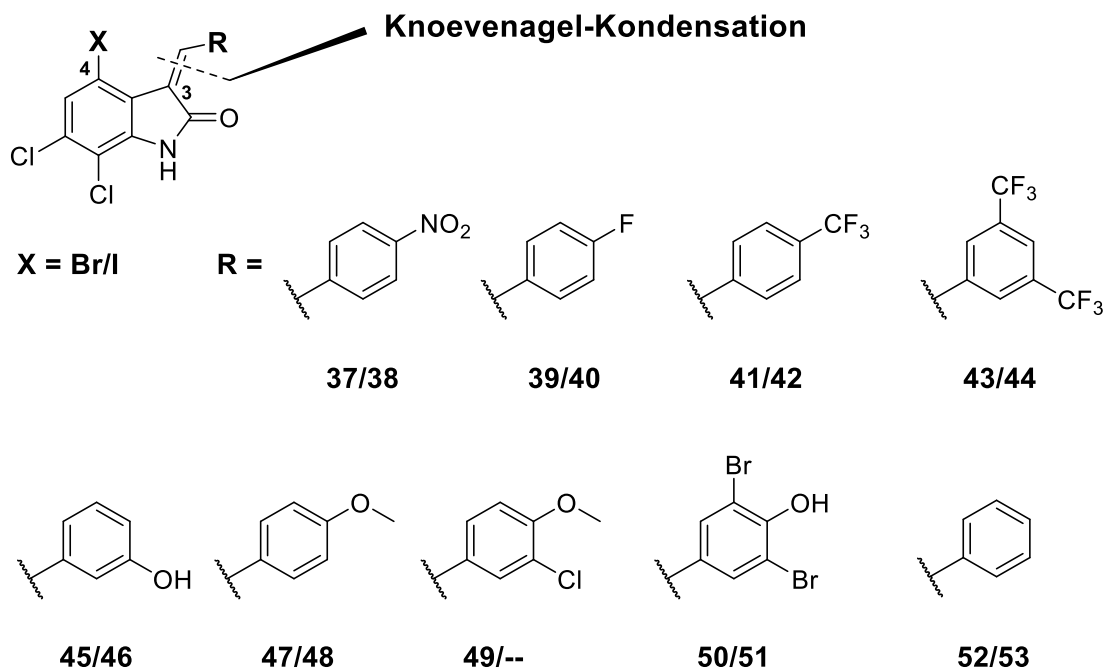
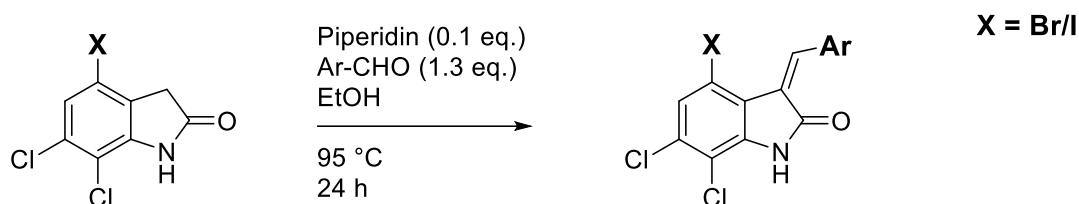


Abb. 52: Kondensationsprodukte aus der Knoevenagel-Kondensation mit verschieden substituierten Benzaldehyden

## SYNTHESEN



19/35

Abb. 53: Reaktionsbedingungen für die Knoevenagel-Kondensation

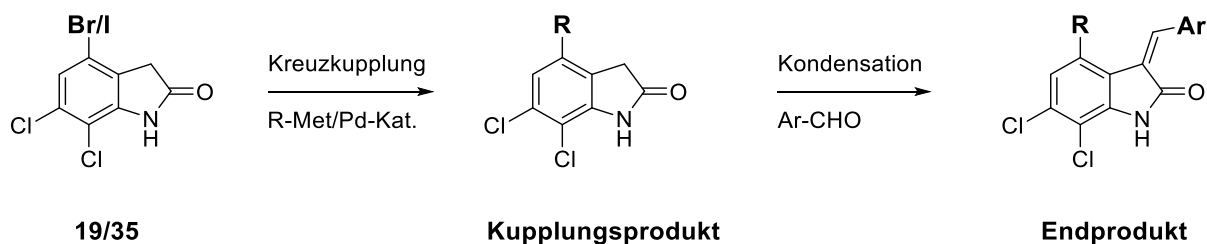
R =	X = Br	X = I
4-Nitro	<b>37</b> (89 %)	<b>38</b> (67 %)
4-Fluor	<b>39</b> (93 %)	<b>40</b> (62 %)
4-Trifluormethyl	<b>41</b> (83 %)	<b>42</b> (12 %)
3,5-Bistrifluormethyl	<b>43</b> (66 %)	<b>44</b> (69 %)
3-Hydroxy	<b>45</b> (46 %)	<b>46</b> (35 %)
4-Methoxy	<b>47</b> (54 %)	<b>48</b> (62 %)
H	<b>52</b> (77 %)	<b>53</b> (48 %)
3,5-Dibrom-4-hydroxy	<b>50</b> (75 %)	<b>51</b> (70 %)
3-Chlor-4-methoxy	<b>49</b> (88 %)	--

Tab. 10: Synthese von 3-Arylidenindolin-2-onen (-- = nicht synthetisiert)

### Variante B:

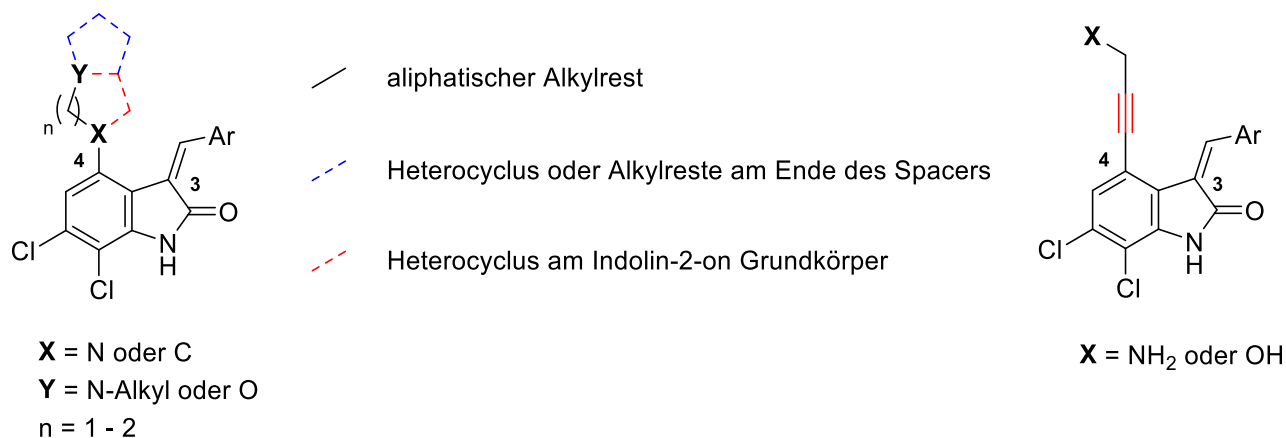
Bei dieser Variante war vorgesehen im ersten Schritt die Position 4 von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) zu modifizieren. Es sollten verschiedene Reste R eingefügt werden, vor allem mit dem Augenmerk darauf, eine genügend hohe Löslichkeit des Produktes zu gewährleisten, um anschließend die Knoevenagel-Kondensation mit verschiedenen Aldehyden durchführen zu können. Die Substituenten sollten vorwiegend durch Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen eingeführt werden (Abb. 54).

## SYNTHESEN



**Abb. 54: Synthesplan von Variante B: 1. Schritt Einführen eines Restes R an Position 4 → 2. Schritt Knoevenagel-Kondensation mit aromatischen Aldehyden**

In Kooperation mit Prof. Dr. W. Sippl (Universität Halle-Wittenberg) wurden auf Basis von Dockingstudien Substituenten an C-4 erörtert, die einerseits die Wasserlöslichkeit verbessern, andererseits sich positiv auf die Affinität zu den Zielenzymen auswirken sollten (Abb. 13). Die ausgewählten Strukturen sind in Abb. 55 schematisch dargestellt. Ausgehend vom 3-Arylidenindolin-2-on-Gerüst sind möglicherweise Alkylsubstituenten oder Alkylketten mit einem Heteroatom am Ende (X = C und Y = N oder O) in der Lage, mit der Nicotinamid-Bindungstasche des Sirtuins in Wechselwirkung zu treten. Im Falle von Y = N kann dieser alkyliert oder auch als Teil eines Heterocyclus vorliegen (blau dargestellt). Sollte der Substituent über eine C-N Bindungsknüpfung eingeführt werden (X = N und Y = N), dann würde sich der rot dargestellte Heterocyclus positiv auf die Wechselwirkung mit dem Enzym auswirken.



**Abb. 55: Anvisierte Strukturvariationen des Substituenten an Position 4 des 3-Arylidenindolin-2-ons**

### 3.2.1 MODIFIKATIONEN AN POSITION 4 DER INDOLIN-2-ONE **19** UND **35**

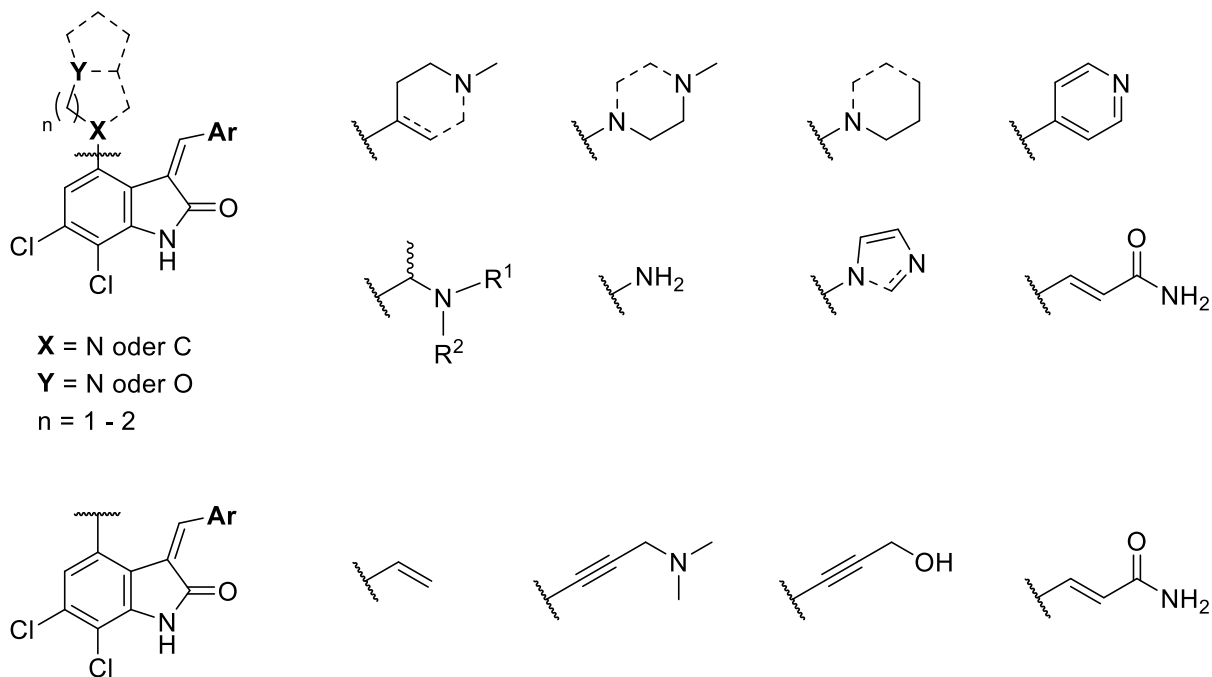
Durch etablierte Methoden zur C-C bzw. C-N Bindungsknüpfung (z.B. Suzuki-, Sonogashira-, Stille-, Heck- oder Hartwig-Buchwald-Reaktion) sollten unterschiedliche Substituenten an Position 4 des Indolin-2-ons **19** eingeführt werden. Dabei waren folgende Voraussetzungen wünschenswert:

1. Die Kupplungsreaktionen sollten problemlos und mit möglichst hohen Ausbeuten ablaufen.
2. Die einzuführenden funktionellen Gruppen sollten als kommerziell erhältliche Bausteine zu erwerben und gegebenenfalls nach der durchgeführten Kupplungsreaktion weiter modifizierbar sein.
3. Für die durchgeführte Reaktion sollte ein Scale Up möglich sein, da größere Mengen des Kupplungsprodukts für die weitere Umsetzung (Knoevenagel-Kondensation mit verschiedenen aromatischen Aldehyden) benötigt werden.

Erste Kupplungsversuche wurden ausgehend von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) durchgeführt. Im Laufe der Arbeit wurde zusätzlich 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2-on (**35**) als Edukt eingesetzt, da mit dem Brom-Derivat **19** keine Kreuzkupplungsprodukte isoliert werden konnten bzw. die Ausbeuten sehr niedrig ausfielen. In Abb. 56 sind verschiedene Strukturelemente abgebildet, die mit den entsprechenden Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen eingeführt werden sollten.



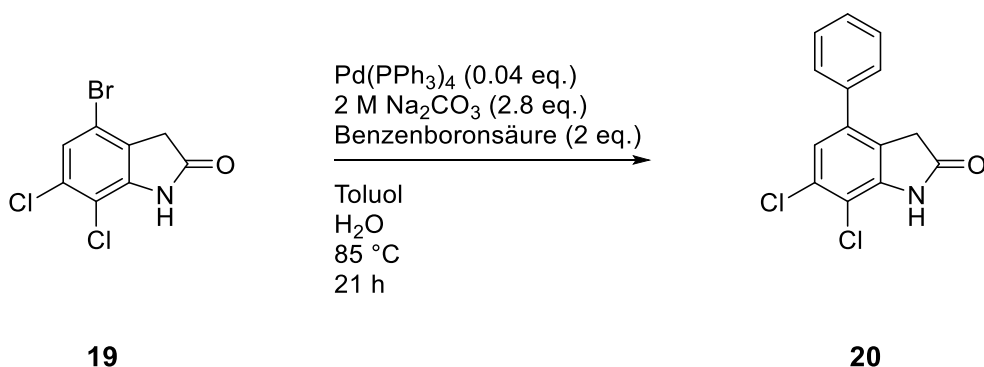
## SYNTHESEN



**Abb. 56: Auswahl an Substituenten für die Position 4**

### 3.2.1.1 SUZUKI-REAKTION

In meiner Diplomarbeit habe ich bereits erfolgreich eine einzige Modifikation an Position 4 des 4-Brom-indolin-2-ons (**19**) durchführen können. Mit Hilfe einer Suzuki-Reaktion konnte dort ein Phenylrest eingeführt werden (Abb. 57). Die Ausbeute fiel mit ca. 41 % moderat aus (0.36 mmol Ansatzgröße).

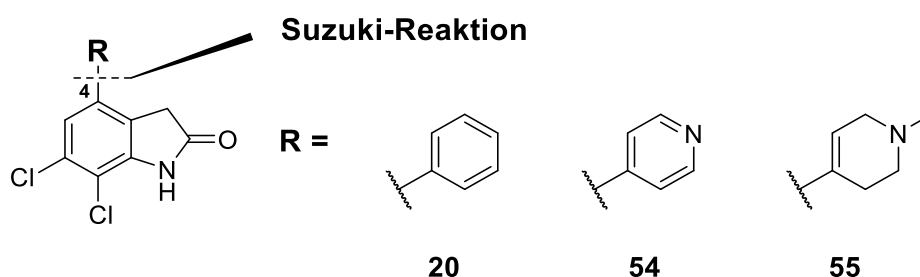


**Abb. 57: Durchgeführte Suzuki-Reaktion in der Diplomarbeit [39]**

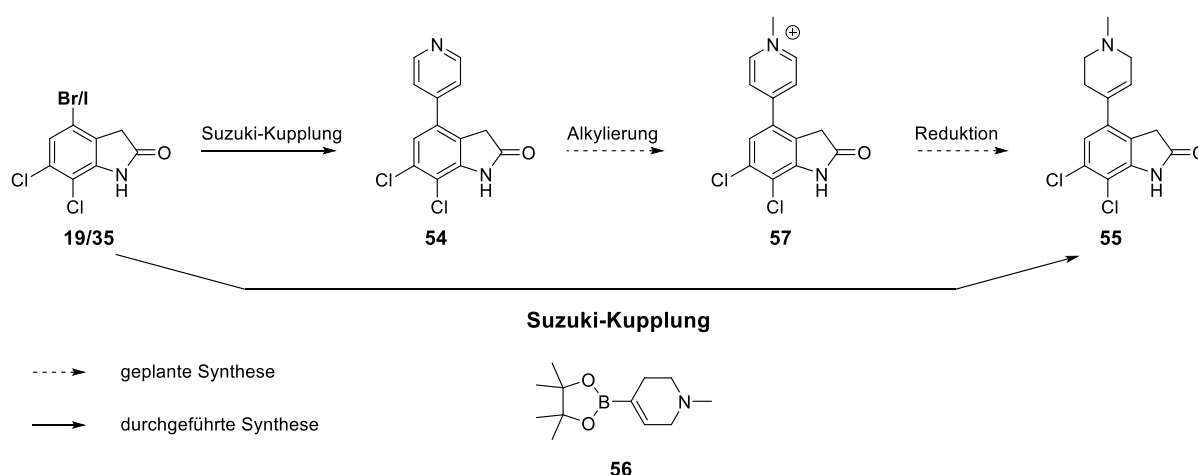
Im Rahmen der Doktorarbeit sollte zunächst die Ausbeute der oben aufgeführten Reaktion erhöht und im Hinblick auf die Kondensation mit verschiedenen aromatischen Aldehyden ein

## SYNTHESEN

Scale Up durchgeführt werden. Neben der Phenylgruppe sollte außerdem auch ein Pyridinrest an Position 4 des Indolin-2-ons **19** bzw. **35** eingeführt werden. Dieser könnte anschließend *N*-methyliert (Abb. 59, **57**) und mit Natriumborhydrid zum 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropiperidin-Derivat **55** umgesetzt werden, um auch eine polare, protonierbare aliphatische Aminogruppe (mit hoffentlich deutlich verbesserter Wasserlöslichkeit) zu generieren (Abb. 58). Die schlechten Ausbeuten bei der Suzuki-Reaktion von **19** bzw. **35** mit 4-Pyridinboronsäure machten aber einen Strategiewechsel bei der Synthese von **55** erforderlich. Das Indolin-2-on **19** bzw. **35** sollte nach dem neuen Plan direkt mit dem kommerziell erhältlichen 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-boronsäurepinacolester (**56**) zur anvisierten Verbindung **55** umgesetzt werden.



**Abb. 58: Anvisierte Kupplungsprodukte aus der Suzuki-Reaktion**



**Abb. 59: Ursprünglich geplante und alternative Synthese von 55**

Ein Scale Up war für alle durchgeführten Suzuki-Kreuzkupplungsversuche (Abb. 60) erfolglos. Tab. 11 fasst die durchgeführten Experimente zusammen. Bei den Versuchen mit der Benzenboronsäure wurde neben  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , auch eine Kombination aus diesem mit  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  verwendet. Diese brachte jedoch keine besseren Ergebnisse (Tab. 11: *iii*). Variation des Lösungsmittels, der Temperatur und der Reaktionszeit führten auch nicht zu

einer besseren Umsetzung (Tab. 11). Neben diesen Parametern kann auch die Art des Halogensubstituenten am Aromaten und die zum Einsatz kommende Base eine wichtige Rolle bei der Kupplungsreaktion spielen <sup>[45,48]</sup>. Bei Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen zeigen Iodaromaten häufig eine höhere Reaktivität als die entsprechenden Brom-Analoga <sup>[45,64,65]</sup>. Aus diesem Grund wurde bei der Umsetzung mit 4-Pyridinboronsäure das 4-Iod-indolin-2-on **35** als Edukt ausgewählt. Leider zeigte **35** keinen Vorteil gegenüber seinem Brom-Analogen **19**. Der Austausch von Natriumcarbonat durch andere Basen (Tab. 11: **v**, **vii**), sowie die Umsetzung unter Mikrowellenbedingungen (Tab. 11: **iv**, **vi**, **vii**, **ix**) und im wasserfreien Milieu (Tab. 11: **v**, **vii**) führte ebenso wenig zu besseren Resultaten. Bei den Kreuzkupplungsversuchen mit 4-Pyridinboronsäure bzw. mit dem *N*-Methyltetrahydroppyridinpinakolboronsäureester **56** wurde u.a. SPhos verwendet. Diese Verbindung gehört zu einer von Buchwald et al. <sup>[70]</sup> entwickelten neuen Familie von Liganden, den Dialkylbiarylphosphinen. Derartige Liganden konnten mit großem Erfolg bei diversen Suzuki-Kreuzkupplungen eingesetzt werden. Dabei erwies sich v.a. die Kombination aus Pd(dba)<sub>2</sub> und SPhos als hervorragender Katalysator. Diese Katalysatorkombination ließ sich allerdings nicht erfolgreich bei der Umsetzung mit den o.g. Boronsäure-Derivaten anwenden (**ix**, **xviii** – **xxi**). Ebenso wenig führte die Kombination [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> und Xantphos <sup>[71]</sup> zu einem durchschlagenden Erfolg (Tab. 11: **x** – **xii**). Die besten Ergebnisse wurden mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> bzw. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> erhalten (Tab. 11: **xvii**, **xiv**), doch auch hier kann die Ausbeute nicht genau angegeben werden, da das Kupplungsprodukt nicht sauber isoliert werden konnte (Tab. 11: **ii**, **iii**, **iv**, **vi**, **x**, **xi**, **xiii**, **ivii** – **xxi**). Die Aufreinigung mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie war zwar generell möglich, war aber in allen Fällen mit massiven Ausbeuteverlusten verbunden. Aus diesem Grund und wegen der allgemein schlechten Ausbeuten wurde dieser Syntheseweg nicht mehr weiterverfolgt. Das erhaltene Tetrahydropyridin-Derivat **55** aus den Versuchen **x** – **xxi** wurde aufgrund des teuren Synthesebausteins (1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-boronsäurepinacolester: 68 €/mmol; Stand 16.02.2016 Sigma-Aldrich Deutschland) gesammelt und konnte durch Fällung als Hydrochlorid aus 1,4-Dioxan sauber erhalten werden, so dass eine weitere Umsetzung mit aromatischen Aldehyden durchgeführt werden konnte (siehe Kap. 3.2.5).

# SYNTHESEN

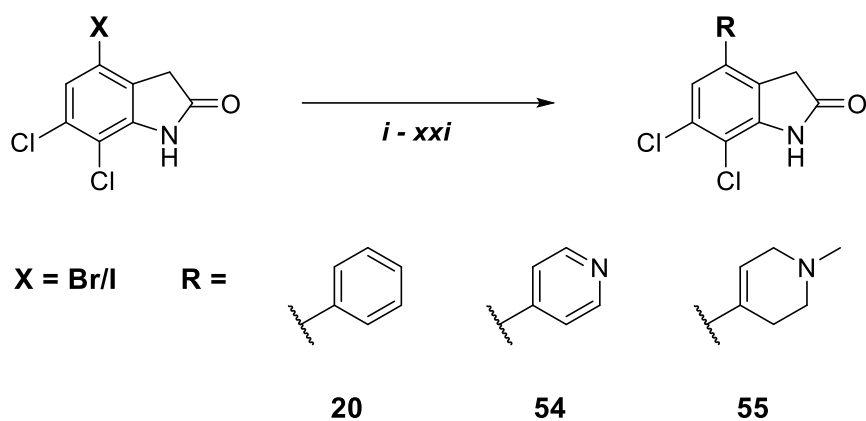


Abb. 60: Geplante Suzuki-Reaktionen

Exp.	X [mmol]	Kat.	Benzen- boronsäure (eq.)	Base	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br: 0.93 – 1.63	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.04 eq.)	2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluol, H <sub>2</sub> O, EtOH	85 °C, 21 h	10 – 21
<i>ii</i>	Br: 0.76 – 6.92	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05 eq.)	2.5 – 2.6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME, H <sub>2</sub> O	115 °C, 5 – 14 h	0 – < 37
<i>iii</i>	Br: 1.45	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.02 eq.) Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.02 eq.)	2.6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME, H <sub>2</sub> O	115 °C, 5 h	< 29
			4-Pyridin- boronsäure (eq.)				
<i>iv</i>	I: 0.46	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1 eq.)	1.4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	120 °C, 10 Min.*	< 35
<i>v</i>	I: 0.6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05 eq.)	1.4	KOH	1,4-Dioxan, DME, MeOH	100 °C, 5 h	0
<i>vi</i>	I: 0.47 – 0.9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 eq.)	1.4 – 1.7	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	120 °C, 10 – 20 Min.*	0 – < 38
<i>vii</i>	I: 0.65	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1.2	CsF	1,4-Dioxan	120 °C, 40 Min*	0
<i>viii</i>	I: 0.47	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 eq.)	1.4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan DME, H <sub>2</sub> O	80 °C, 5 h	0

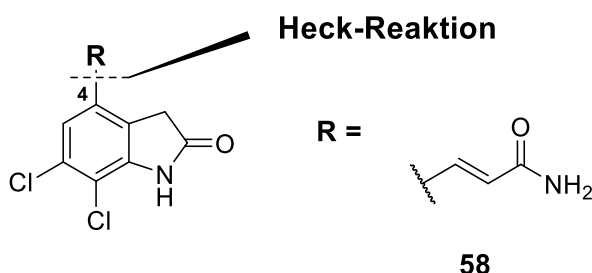
## SYNTHESEN

<b>ix</b>	<b>I:</b> 1.43	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.05 eq.) SPhos (0.1 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	120 °C, 20 Min.*	<b>15</b>
<b>1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-boronsäure-ester (eq.)</b>							
<b>x</b>	<b>Br:</b> 0.35	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.05 eq.) Xantphos (0.1 eq.)	1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	90 °C, 2 h	<b>&lt; 32</b>
<b>xi</b>	<b>Br:</b> 0.38	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.05 eq.) Xantphos (0.1 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	120 °C, 2 h	<b>&lt; 36</b>
<b>xii</b>	<b>Br:</b> 0.34	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.05 eq.) Xantphos (0.1 eq.)	1.1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	60 °C, 5 h	<b>20</b>
<b>xiii</b>	<b>Br:</b> 0.34 – 0.43	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1 eq.)	1.1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	60 °C, >48 h	<b>21 – &lt; 54</b>
<b>xiv</b>	<b>Br:</b> 0.29	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.1 eq.)	1.1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	90 °C, 5 h	<b>&lt; 65</b>
<b>xv</b>	<b>I:</b> 0.54	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF, H <sub>2</sub> O	70 → 90 °C, 23 h	<b>0</b>
<b>xvi</b>	<b>I:</b> 0.64	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.04 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME, H <sub>2</sub> O	115 °C, 3.5 h	<b>0</b>
<b>xvii</b>	<b>I:</b> 0.26 – 1.06	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME, H <sub>2</sub> O	120 °C, 1 h*	<b>&lt; (25 – 66)</b>
<b>xviii</b>	<b>I:</b> 0.33	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.) SPhos (0.1 eq.)	1.3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DME, H <sub>2</sub> O	120 °C, 1 h*	<b>&lt; 35</b>
<b>xix</b>	<b>I:</b> 0.53	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.) SPhos (0.2 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	70 °C, 2 h	<b>&lt; 44</b>
<b>xx</b>	<b>I:</b> 0.29	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.) SPhos (0.1 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	80 °C, 1 h*	<b>&lt; 28</b>
<b>xxi</b>	<b>I:</b> 0.29	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.) SPhos (0.1 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	120 °C, 1 h*	<b>&lt; 37</b>

Tab. 11: Optimierungsversuche zur Suzuki-Reaktion (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

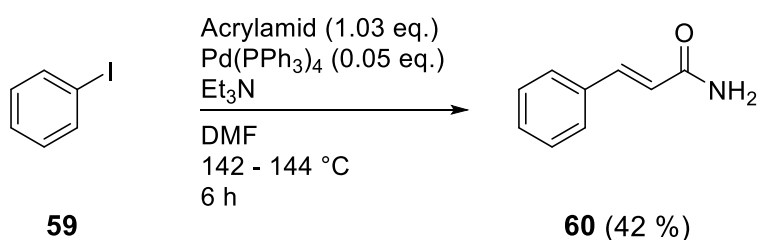
## 3.2.1.2 HECK-REAKTION

Eine weitere Möglichkeit zur C-C-Bindungsknüpfung stellt die Heck-Reaktion dar. In Anwesenheit einer Base und eines Palladiumkatalysators können Alkene mit ungesättigten Halogen- oder Triflylverbindungen zu höher substituierten Alkenen umgesetzt werden <sup>[72,73]</sup>. Geplant war die Einführung von Acrylamid als Substituent an Position 4.



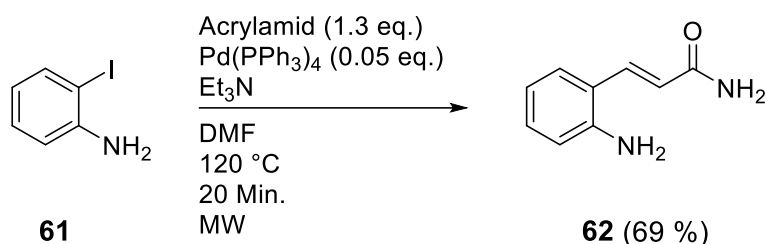
**Abb. 61: Anvisiertes Kupplungsprodukt aus der Heck-Reaktion**

Durch die Polarität dieser funktionellen Gruppe sollte eine ausreichend hohe Löslichkeit des Produkts gewährleistet und außerdem die planare Struktur des ursprünglich als Substituent an C-4 anvisierten Arylrestes ansatzweise imitiert werden. Das entsprechende Arylhalogenid und Acrylamid wurden dazu in Anwesenheit von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und einer Base umgesetzt. Eine allgemeine Versuchsvorschrift fand sich im Organikum <sup>[74]</sup>. Dort wurde u.a. Iodbenzen (**59**) durch konventionelle Umsetzung mit Acrylamid mit einer moderaten Ausbeute in (*E*)-Zimtsäureamid (**60**) überführt (Abb. 62).

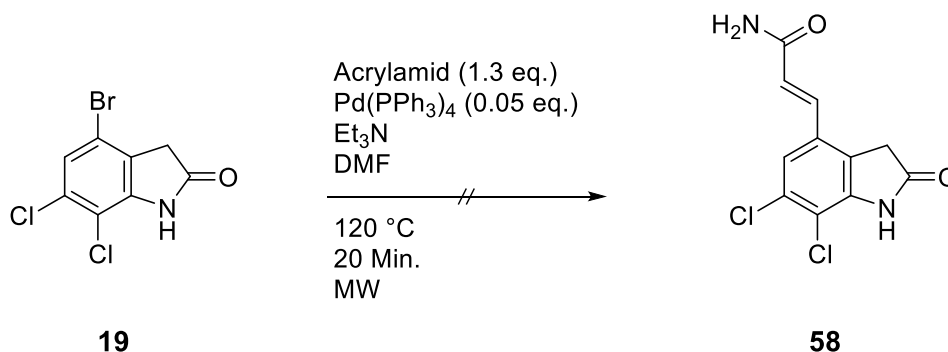


**Abb. 62: Synthese von *E*-Zimtsäureamid via Heck-Reaktion nach Organikum <sup>[74]</sup>**

In Anlehnung an diese Vorschrift wurde zunächst eine Modellreaktion mit 2-Iodanilin (**61**) und Acrylamid durchgeführt, um die generelle Durchführbarkeit dieser Methode zu überprüfen. Ich entschied mich dafür, unter Mikrowellenbedingungen zu arbeiten (Abb. 63). Dadurch sollte zum einen die Reaktionszeit verkürzt und zum anderen die Ausbeute erhöht werden.

Abb. 63: Mikrowellengestützte Synthese von (*E*)-2-Aminozimtsäureamid

Das zu erwartende Produkt, (*E*)-2-Aminozimtsäureamid (**62**), konnte mit einer guten Ausbeute von 69 % isoliert werden. Die Struktur wurde durch Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigt. Die beiden Alkenylprotonen ergeben zwei Dubletts mit der für *trans*-ständige olefinische Protonen typischen Kopplungskonstante von 15.7 Hz. Nach erfolgreicher Durchführung der Modellreaktion sollte diese Methode zur Synthese des Acrylamid-Derivats **58** verwendet werden. 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) wurde unter den gleichen Bedingungen umgesetzt. Es konnte kein Produkt isoliert werden. Das Edukt wurde nahezu komplett (89 %) wiedergewonnen (Abb. 64). Eine Optimierung wurde nicht vorgenommen und dieser Syntheseweg verlassen.

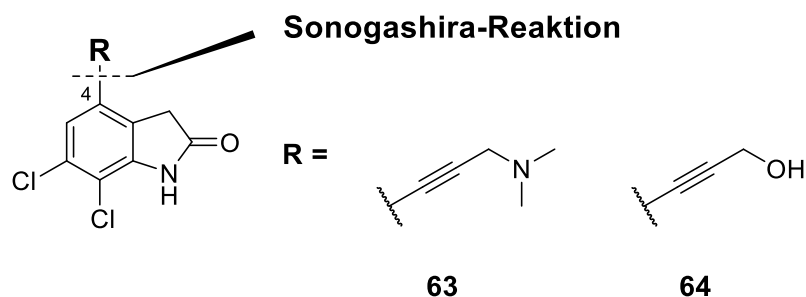
Abb. 64: Versuch zur Heck-Reaktion zur Synthese eines Acrylamid-Derivats **58**

### 3.2.1.3 SONOGASHIRA-REAKTION

Wie in Abb. 55 und Abb. 56 dargestellt ist, wurden Alkinsubstituenten an C-4 laut Dockingstudien als erfolgversprechend eingestuft. Mit der Sonogashira-Reaktion können terminale Alkine mit Aryl- oder Vinylhalogeniden bzw. –triflaten gekuppelt werden. Diese Reaktion ist eine der am häufigsten durchgeführten Reaktionen zur Bindungsknüpfung von sp<sup>2</sup>-hybridisierten mit sp-hybridisierten Kohlenstoffen [53]. Wegen ihrer polaren terminalen

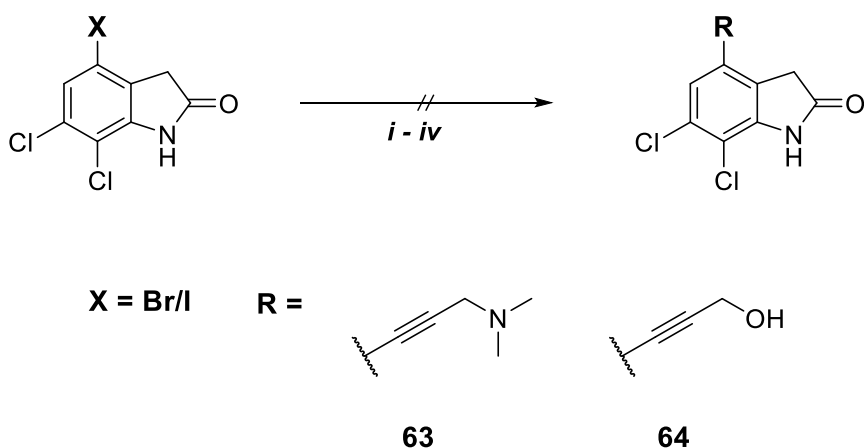
## SYNTHESEN

funktionellen Gruppen wurden Propargylalkohol und *N,N*-Dimethylpropargylamin als geeignete Synthesebausteine ausgewählt (Abb. 65).



**Abb. 65: Anvisierte Kupplungsprodukte aus der Sonogashira-Reaktion**

Bei der Sonogashira-Reaktion wird dabei *in situ* das endständige Alkin in das Kupfer(I)acetylid überführt, das in Anwesenheit einer Base und Palladium als Katalysator mit einer entsprechenden Halogenarylverbindung gekuppelt wird. In Anlehnung an eine Vorschrift von Dunkel <sup>[75]</sup> wurde das Indolin-2-on **19** zusammen mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  und Kupfer(I)iodid in Triethylamin aufgenommen und unter Schutzgas bei 50 °C gerührt. Zur schwarzen Lösung wurden anschließend drei eq. Propargylalkohol langsam zugetropft und das Gemisch weitere fünf Stunden gerührt (Abb. 66, Tab. 12: *i*). Es konnte laut  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum kein Produkt erhalten werden.



**Abb. 66: Versuche zur Sonogashira-Reaktion**



Exp.	X	Kat.	Alkin	CuI (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
i	Br	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02 eq.)	Propargylalkohol (3 eq.)	0.04	Et <sub>3</sub> N	50 °C, 5 h	0
ii	I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.03 eq.)	Propargylalkohol (1.5 eq.)	0.05	DME	Rückfluss, 68 h	0
iii	I	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylpropargylamin (2 eq.)	0.05	1,4-Dioxan, Et <sub>3</sub> N	50 °C, 70 h	0
iv	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05 eq.), Ph <sub>2</sub> PNEt <sub>2</sub> (0.15 eq.) oder Ph <sub>2</sub> P <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> (0.15 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylpropargylamin (1.2 eq.)	--	THF	65 °C, 8 h	0

Tab. 12: Versuche zur Sonogashira-Reaktion

Unter veränderten Reaktionsbedingungen sollte die Reaktion wiederholt werden. Bouchikhi et al. [76] führten erfolgreiche Sonogashira-Kreuzkupplungen an 7-Azaisoindigo-Derivaten durch, die strukturell dem Indolin-2-on ähneln. Das Alkin wurde in Acetonitril unter Rückfluss zum Kreuzkupplungsprodukt umgesetzt. Die Reaktion konnte jedoch nur erfolgreich mit Iodaromaten in moderaten Ausbeuten durchgeführt werden (Abb. 67). Mit den entsprechenden Brom-Derivaten wurden keine Kupplungsprodukte erhalten.

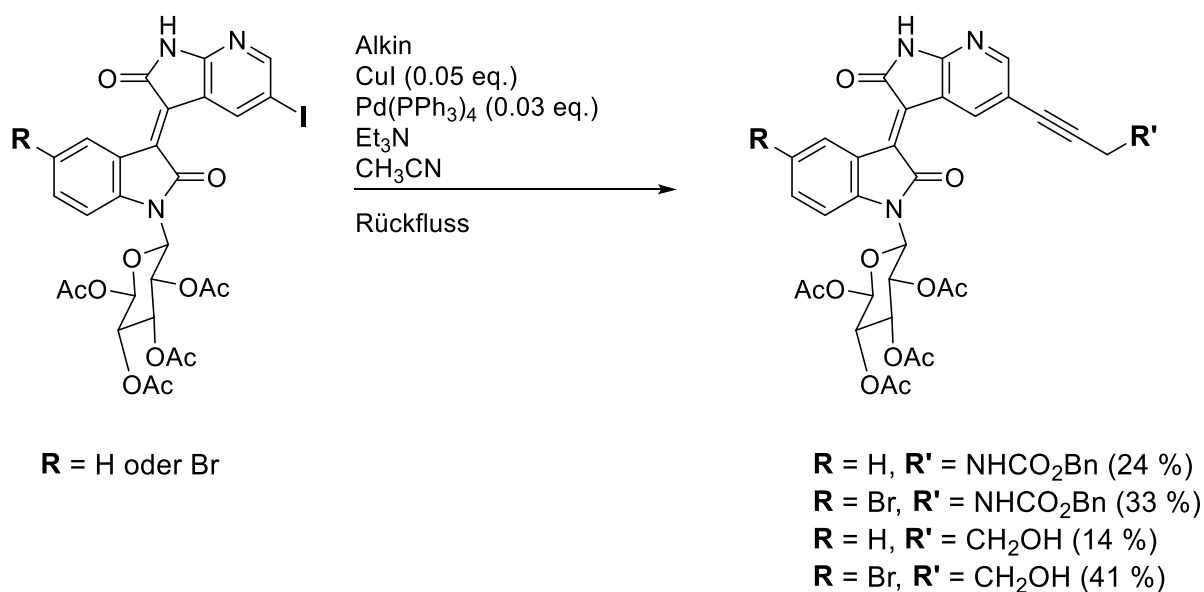


Abb. 67: Sonogashira Reaktion von Bouchikhi et al. [76]

4-Iod-6,7-dichlorindolin-2-on (**35**) wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt wie Bouchikhi et al. <sup>[76]</sup> es in ihrer Veröffentlichung von 2009 beschrieben haben. Es wurde lediglich aufgrund von Löslichkeitsproblemen 1,2-Dimethoxyethan bzw. 1,4-Dioxan anstelle von Acetonitril verwendet (Abb. 66, Tab. 12: **ii, iii**). Im Falle des *N,N*-Dimethylpropargylamins wurde ein erheblicher Anteil des Glaser-Kupplungsprodukts (40 % des eingesetzten Alkins) erhalten. Cheng et al. publizierten 2004 eine kupfer- und aminfreie Sonogashira-Reaktion <sup>[77]</sup>. Bei dieser Variante wurden Aminophosphine als Liganden für das Palladium verwendet. Diese wurden analog Contreras et al. <sup>[78]</sup> hergestellt und für die Sonogashira-Reaktion zusammen mit Pd(OAc)<sub>2</sub> und Kaliumcarbonat umgesetzt (Tab. 12: **iv**). Es konnte jedoch auch hier kein Produkt isoliert werden. Aufgrund der erfolglosen Kupplungsversuche mit verschiedenen Alkinen wurde dieser Syntheseweg nicht mehr weiterverfolgt und eine Alternative für das Einfügen von polaren Substituenten gesucht.

### 3.2.1.4 ULLMANN-REAKTION

Eine mögliche alternative Kupplungsreaktion stellt hier die Ullmann-Reaktion dar. Während bei der klassischen Ullmann-Kupplung Arylhalogenide unter harschen Reaktionsbedingungen in Gegenwart von Kupfer zu Biarylen reagieren, werden bei neueren Varianten unter Kupferkatalyse diverse Nucleophile mit Arylhalogeniden umgesetzt <sup>[79–81]</sup>. Die Umsetzung von Anilinen oder Benzamiden mit Arylhalogeniden ist auch als Goldberg-Reaktion bekannt <sup>[82]</sup>. Es sollten zunächst ein Imidazol- bzw. ein primärer Amins substituent eingeführt werden (Abb. 68). Letzterer ermöglicht anschließend eine flexible weitere Funktionalisierung durch *N*-Alkylierung, reduktive Aminierung o.ä..

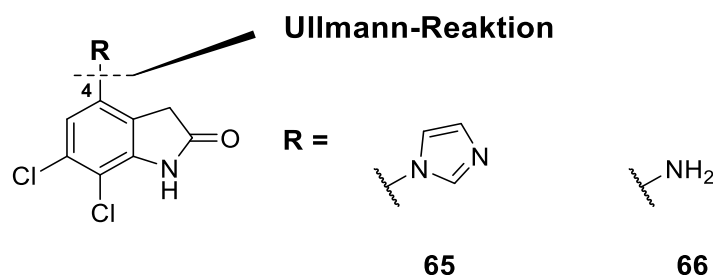


Abb. 68: Anvisierte Kupplungsprodukte aus der Ullmann-Reaktion

## SYNTHESEN

Die Suche nach einer geeigneten Synthesevorschrift ergab nur einen einzigen Treffer. Dermatakis et al. <sup>[83]</sup> stellten diverse Indolin-2-on-basierte CDK2-Inhibitoren her (Abb. 69). Das dort verwendete Edukt besitzt eine zum Bromsubstituenten *ortho*-ständige Nitrogruppe, die  $S_NAr$ -Reaktionen <sup>[84]</sup> begünstigt und mit deren Unterstützung die cyclischen Amins substituenten eingeführt wurden. Diese funktionelle Gruppe fehlt jedoch in den Indolin-2-onen **19** und **35**, so dass in Anlehnung an eine Vorschrift von Huang et al. <sup>[85,86]</sup> versucht wurde, Imidazol als gewünschten Substituenten einzuführen (Abb. 70, Tab. 13: *i*). Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Stattdessen kam es zur Zersetzung des Edukts. Daher wurde dieser Versuch nicht wiederholt und auch nicht optimiert.

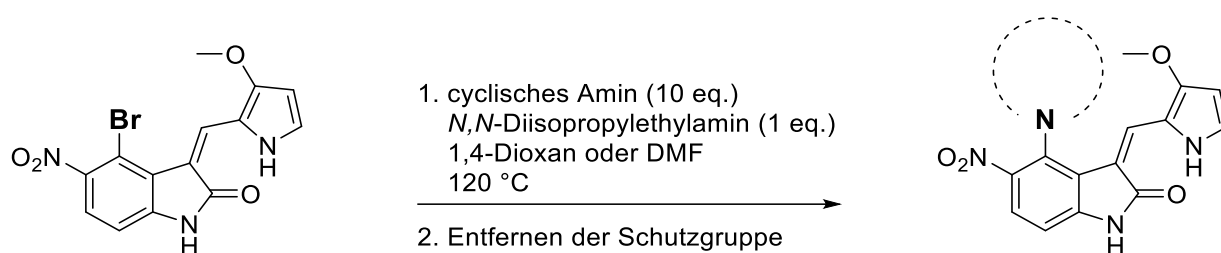


Abb. 69: Synthese diverser Indolin-2-one als CDK2-Inhibitoren durch Dermatakis et al. <sup>[83]</sup>

Maejima et al. stellten 2012 ein One-Pot-Verfahren vor, bei dem Trimethylsilylazid in Gegenwart von Kupferpulver und 1,2-Aminoethanol mit diversen Arylhalogeniden zu den entsprechenden Anilinen umgesetzt wurde <sup>[87]</sup>. Es konnte jedoch unter Verwendung dieser Methode weder mit dem Brom- **19**, noch mit dem Iod-indolin-2-on **35** das primäre Amin **66** dargestellt werden, so dass auch diese Synthese nicht mehr weiterverfolgt wurde (Abb. 70, Tab. 13: *ii*).

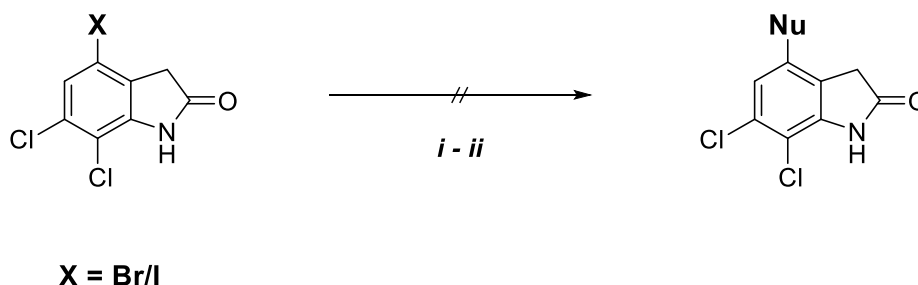


Abb. 70: Versuche zur Ullmann-Reaktion

Exp.	X	Nu (eq.)	LM	sonst.	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
i	Br	Imidazol (1.4 eq.)	DMSO	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2 eq.), Cu(I)I (0.15 eq.), 8-Hydroxychinolin (0.15 eq.),	120 °C, 16 h	0
ii	Br/I:	TMSN <sub>3</sub> (2 eq.)	DMAc	Cu (2 eq.), Ethanolamin (2.5 eq.)	95 °C, 24 h	0

Tab. 13: Versuche zur Ullmann-Reaktion

### 3.2.1.5 HARTWIG-BUCHWALD-REAKTION

Neben der Ullmann- bzw. Goldberg-Reaktion gibt es noch zahlreiche weitere Möglichkeiten zur Darstellung von aromatischen Aminen ausgehend von Halogenaromaten, die aber mit harschen Reaktionsbedingungen einhergehen oder aktivierte Substrate dafür benötigen<sup>[88–91]</sup>. Die Hartwig-Buchwald-Aminierung ermöglicht hingegen C-N-Bindungsknüpfungen unter relativ milden Bedingungen und erlaubt je nach Wahl des Katalysatorsystems die Verwendung einer großen Anzahl verschieden substituierter Substrate<sup>[92–101]</sup>. Damit sollte es möglich sein, über eine C-N Bindungsknüpfung polare Aminofunktionen an Position 4 des Indolin-2-ons einzufügen (Abb. 71).

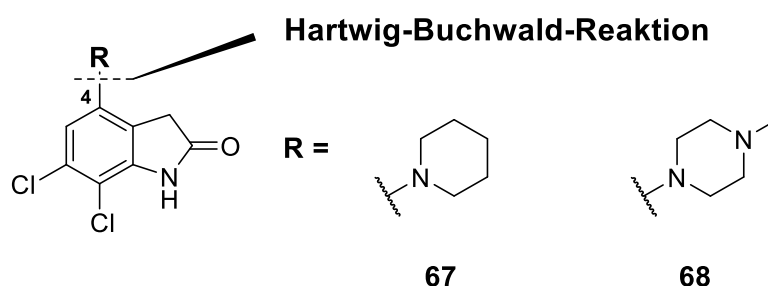


Abb. 71: Anvisierte Kupplungsprodukte aus der Hartwig-Buchwald-Reaktion

In Anlehnung an eine Vorschrift von Magano et al.<sup>[102]</sup> wurde versucht, *N*-Methylpiperazin bzw. Piperidin als Substituenten an Position 4 einzufügen. In mehreren Versuchen gelang es trotz der Verwendung des reaktiveren 4-Iodindolin-2-ons **35** nicht, die anvisierten Verbindungen herzustellen (Abb. 72, Tab. 14). Da sowohl unter konventionellen Bedingungen als auch unter Mikrowellenbedingungen nur das Edukt wieder isoliert werden konnte, wurde dieser Syntheseweg nicht mehr weiter verfolgt.

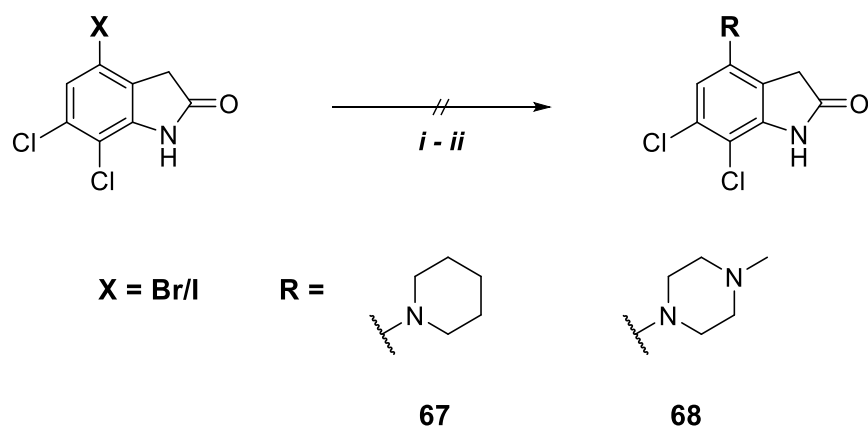


Abb. 72: Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion

Exp.	X	Kat.	Amin (eq.)	LM	NaOt-Bu (eq.)	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.03 eq.)	Piperazin (1.3 eq.)	Toluol	1.3	Rückfluss, 2 h	0
<i>ii</i>	I	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	<i>N</i> -Methyl-piperazin (1.3 eq.)	1,4-Dioxan	1.3 – 3.3	120 °C, 10 Min.*	0

Tab. 14: Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

### 3.2.1.6 STILLE-REAKTION

Da die C-N-Bindungsknüpfung auch über die Hartwig-Buchwald-Reaktion nicht zu bewerkstelligen war, bot sich mit der Stille-Reaktion doch noch eine weitere Möglichkeit an, eine polare Aminofunktion einzufügen. Hierzu sollte erst durch eine Stille-Kupplung ein Methylketon eingeführt und dann über eine reduktive Aminierung eine Aminofunktion aufgebaut werden (Abb. 73).

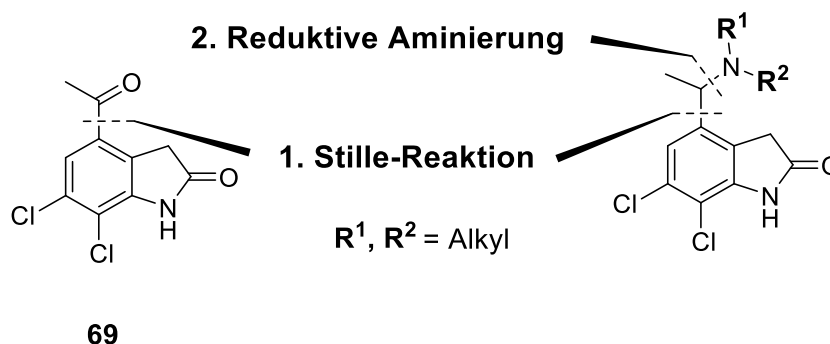


Abb. 73: Geplante Syntheseschritte zur Einführung einer Aminofunktion über eine Stille-Kupplung

### 3.2.1.6.1 SYNTHESE VON 6,7-DICHLOR-4-(1-ETHOXYVINYL)INDOLIN-2-ON (70) UND 4-ACETYL-6,7-DICHLORINDOLIN-2-ON (69)

Wie in Abb. 73 aufgezeigt, sollte über eine Stille-Reaktion die Acetylfunktion eingeführt und anschließend reduktiv aminiert werden. Der dazu benötigte Synthesebaustein ist (1-Ethoxyvinyl)tributylstannan, das mit dem entsprechenden trihalogenierten Indolin-2-on **19** oder **35** zunächst zum Enolether gekuppelt wird (Abb. 74, Tab. 15). Letzterer kann anschließend unter wässrig-sauren Bedingungen zum Methylketon hydrolysiert werden. Die durchgeführten Experimente sind in der folgenden Tabelle aufgelistet (Abb. 75, Tab. 16).

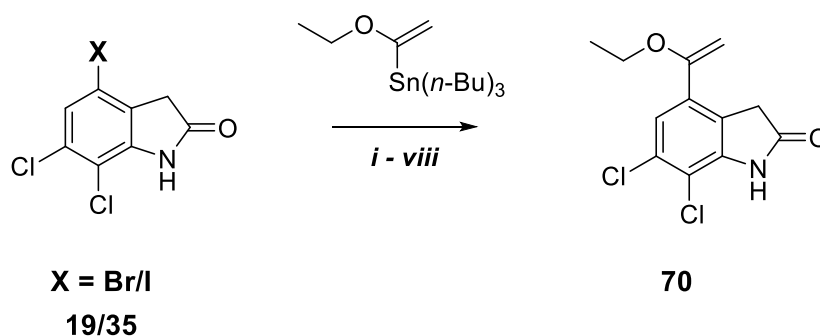


Abb. 74: Versuche zur Stille-Reaktion

4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on (**69**) bzw. 6,7-Dichlor-4-(1-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**70**) wurden in Anlehnung an eine Methode aus der  $\beta$ -Carbolin-Chemie von Bracher et al. <sup>[103]</sup> hergestellt. Aus Löslichkeitsgründen wurde statt trockenem Toluol trockenes 1,4-Dioxan als Lösungsmittel verwendet. Unter Schutzgas wurde 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) mit (1-Ethoxyvinyl)tributylstannan und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  zunächst zum 4-(1-Ethoxyvinyl)-6,7-dichlorindolin-2-on (**70**) umgesetzt. Dieser Enolether wurde anfangs nur in mäßigen Ausbeuten erhalten (Abb. 74, Tab. 15: *i – iv*). Die Verwendung des Iodindolin-2-ons **35** anstatt

## SYNTHESEN

der Bromverbindung **19** brachte keine Verbesserung hinsichtlich der Ausbeute. Erst die Umsetzung unter Mikrowellenbedingungen führte zu deutlich höheren Ausbeuten bis zu 88 % (Tab. 15: **vii** – **viii**). Im Vergleich zu den bisher durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen lieferte damit die Stille-Kupplung die mit Abstand besten Ergebnisse. Der Enolether **70** kann auch direkt mit Salzsäure bei Raumtemperatur hydrolysiert werden (Abb. 75, Tab. 16: **i** – **iii**). Das entsprechende 4-Acetylindolin-2-on **69** konnte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung isoliert und strukturell aufgeklärt werden.

Exp.	X	(1-Ethoxy- vinyl)- tributylstannan [eq.]	Kat.	LM	Temp. [°C]	Zeit	Ausbeute Enolether [%]
<b>i</b>	Br	1.3	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	Rückfluss	6 h	<b>11**</b>
<b>ii</b>	Br	1.3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	Rückfluss	8 h	<b>28**</b>
<b>iii</b>	I	1.3	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	Rückfluss	8 h	<b>8**</b>
<b>iv</b>	I	1.3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	Rückfluss	7.5 h	<b>18**</b>
<b>v</b>	I	1.3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	125	25 Min.*	<b>35**</b>
<b>vi</b>	Br	1.3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	125	20 Min.*	<b>45 – 50**</b>
<b>vii</b>	Br	1.3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	125	25 Min.*	<b>82</b>
<b>viii</b>	Br	1.3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	125	1 h*	<b>88</b>

Tab. 15: Synthese von 6,7-Dichlor-4-(1-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**70**) (\* = unter Mikrowellenbedingungen; \*\* = berechnet aus <sup>1</sup>H-NMR)

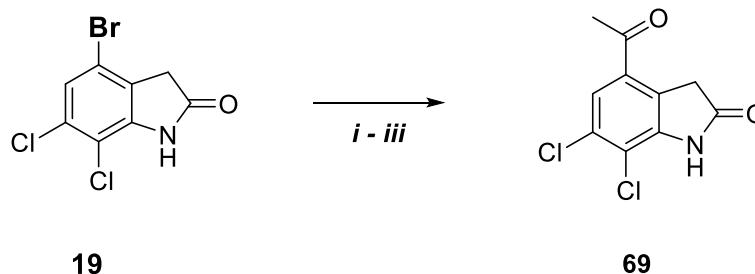


Abb. 75: Synthese von 4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on (**69**)

Exp.		Ausbeute [%]
i	1. 1-Ethoxyvinyltributylstannan (1.3 eq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), 1,4-Dioxan, 17 h Rückfluss 2. HCl <sub>cc</sub> :H <sub>2</sub> O (1:1), 2 h, RT	52**
ii	1. 1-Ethoxyvinyltributylstannan (1.3 eq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), 1,4-Dioxan, 6 h Rückfluss 2. HCl <sub>cc</sub> :H <sub>2</sub> O (1:1), 2 h, RT	50**
iii	1. 1-Ethoxyvinyltributylstannan (1.3 eq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), 1,4-Dioxan, 1 h, 125 °C 2. HCl <sub>cc</sub> :H <sub>2</sub> O (1:1), 2 h, RT	69*

Tab. 16: Synthese von 4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on (69) (\* = Kupplung unter Mikrowellenbedingungen; \*\* = berechnet aus <sup>1</sup>H-NMR)

Ein großes Problem stellten jedoch die zinnhaltigen Begleitprodukte der Stille-Kupplung dar. Abhängig von dem verwendeten Halogenaromaten entsteht in stöchiometrischer Menge Brom- oder Iodtributylzinn (Abb. 76 und Abb. 77 A).

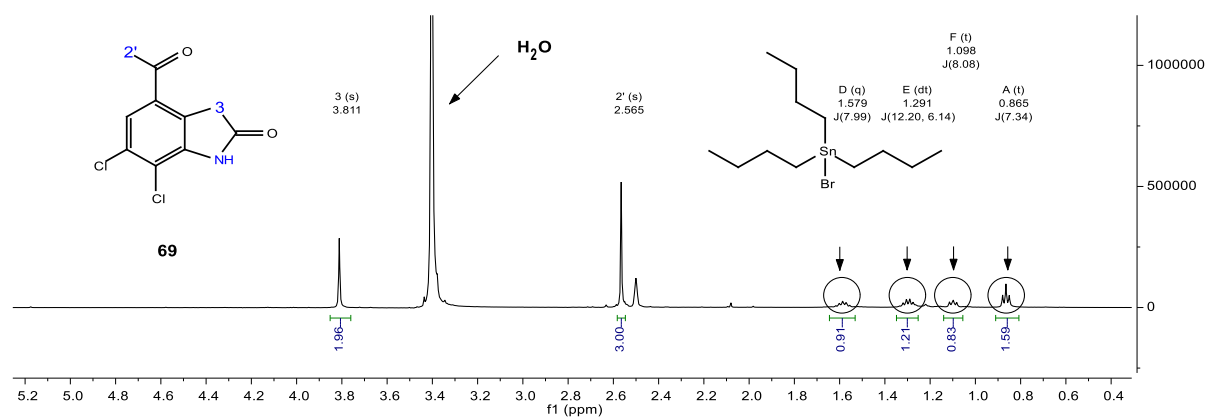


Abb. 76: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>) zeigt die zinnhaltige Verunreinigung aus der Synthese von 4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on (69)



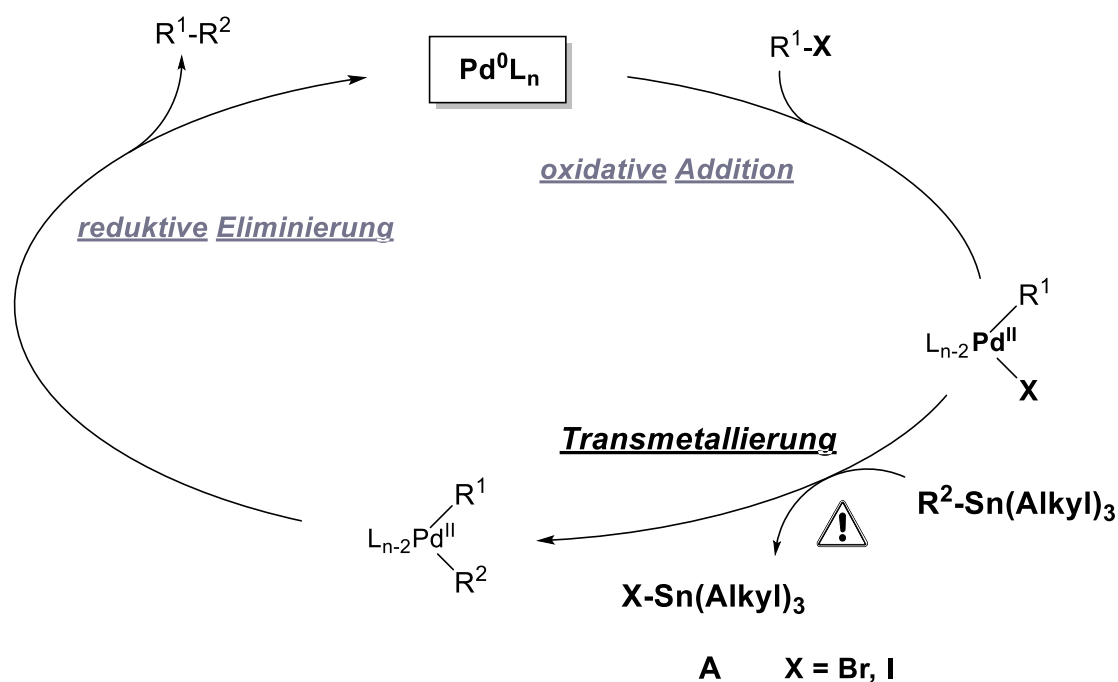
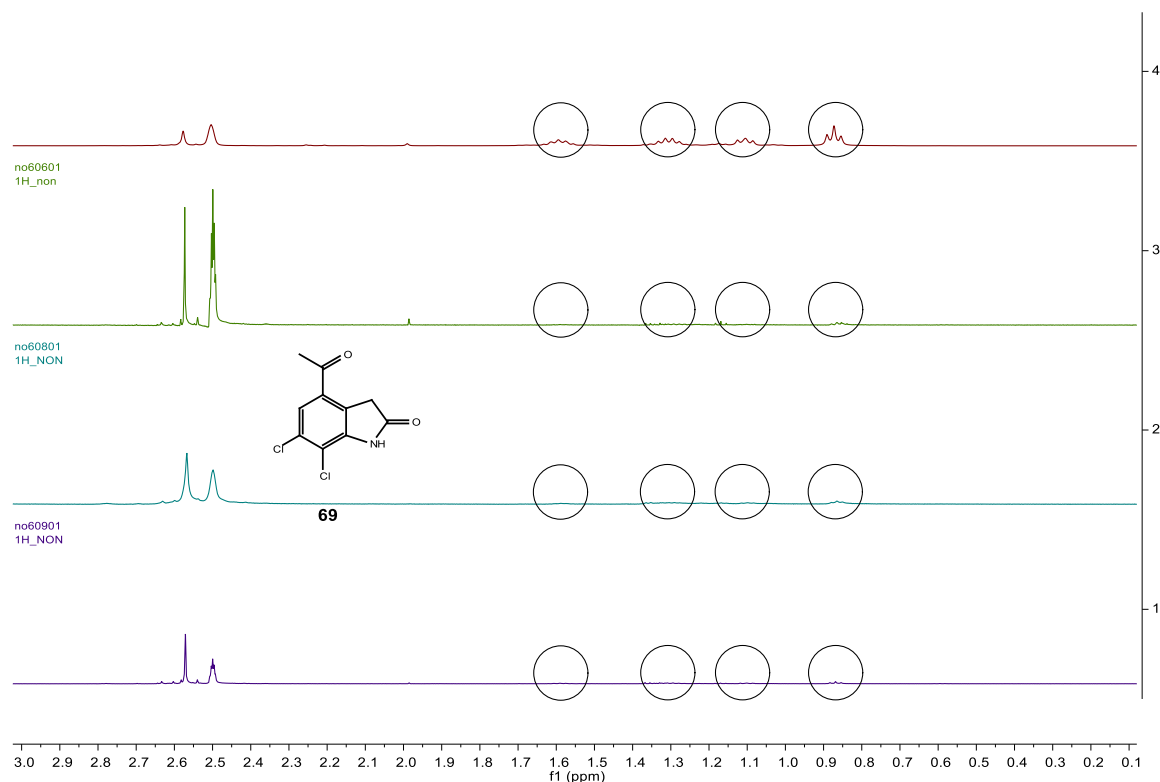


Abb. 77: Schematischer Ablauf der Stille Kupplung

Anhand der Integralverhältnisse ließen sich die Massenanteile von gewünschtem Produkt und Organozinnhalogenid berechnen; dies wurde für die Ausbeuteberechnung berücksichtigt (Abb. 74, Tab. 15: *i-vi*, Abb. 75, Tab. 16: *i-ii*). Die Organozinnhalogenide (Abb. 77, **A**) erwiesen sich als hartnäckige Verunreinigung, da sie sich säulenchromatographisch nicht entfernen ließ. Nach Renaud et al. <sup>[104]</sup> sollte das Waschen des Reaktionsgemisches mit 1 M NaOH zu einer drastischen Reduzierung der Menge an Organozinnhalogeniden führen. Dazu wurden das isolierte und verunreinigte Produkt aus der Säulenchromatographie eine Stunde lang in 1 M NaOH gerührt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte jedoch immer noch Rückstände der Zinnverbindung. Diese Methode wurde damit verworfen. Erfolglos blieb auch die säulenchromatographische Aufreinigung mit 10%igem Volumenanteil Triethylamin <sup>[105]</sup>, wie dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zu entnehmen ist. Leibner et al. berichteten 1978 <sup>[106]</sup> von einer einfachen Methode zur Abtrennung von Organozinn-Begleitprodukten. Sie nutzten die Eigenschaft von Trialkyl- bzw. Triarylzinnfluorid-Verbindungen aus, sich weder in organischen noch in wässrigen Lösungsmitteln zu lösen. Das entsprechende Organozinnhalogenid wurde hierzu von den Autoren durch Schütteln mit einer wässrigen Kaliumfluoridlösung in die unlösliche Zinnfluorid-Verbindung überführt und konnte somit abgetrennt werden. Auch mit dieser Methode ließ sich in meinem Fall die Verunreinigung laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht entfernen, dort waren weiterhin deutliche Signale der Organozinn-Verbindung zu sehen. In einer komplementären Herangehensweise zur Aufreinigung kam mir die Idee, die Organozinn-Verunreinigung in Lösung zu halten und das Produkt auszufällen. Aufgrund der Butylreste sollten die Stannylverbindungen in einem apolaren Lösungsmittel gut

löslich sein. Das Rohprodukt wurde hierzu zunächst zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Pentan kurze Zeit erhitzt und anschließend filtriert. Der Filtrerrückstand wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte aber immer noch deutliche Spuren der zinnhaltigen Verunreinigung (Abb. 78: no59901). Zwei- bis dreimaliges Erhitzen in Pentan und anschließendes Filtrieren führte schließlich zur sukzessiven kompletten Entfernung der Organozinnverbindung (Abb. 78: no60601 – no60901).



**Abb. 78:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ): Sukzessive Entfernung des Organozinn-Begleitprodukts (Tributylzinnbromid)**

Mit *iso*-Hexan wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt (Abb. 79). Im Filtrat fand sich als Hauptanteil die Verunreinigung zusammen mit dem gewünschten Produkt im Verhältnis von ca. 5:1 (Abb. 80).

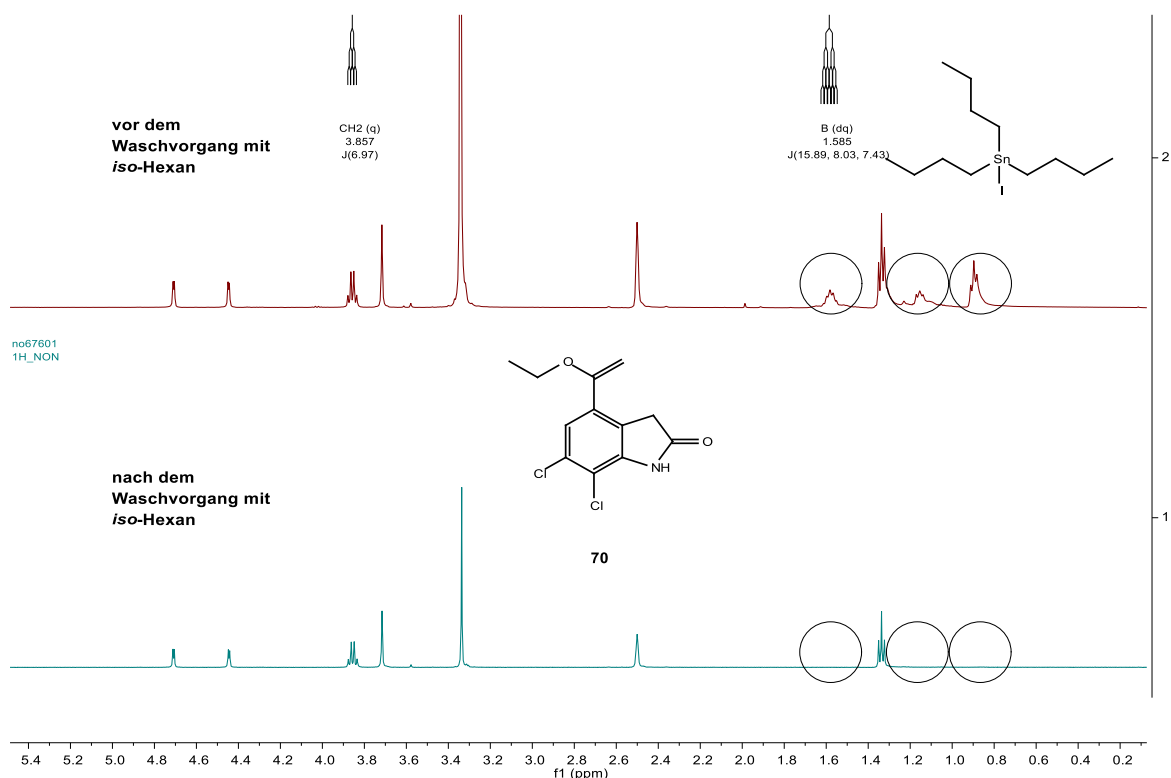


Abb. 79: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>): FSC und Waschen des Enolethers **70** mit *iso*-Hexan

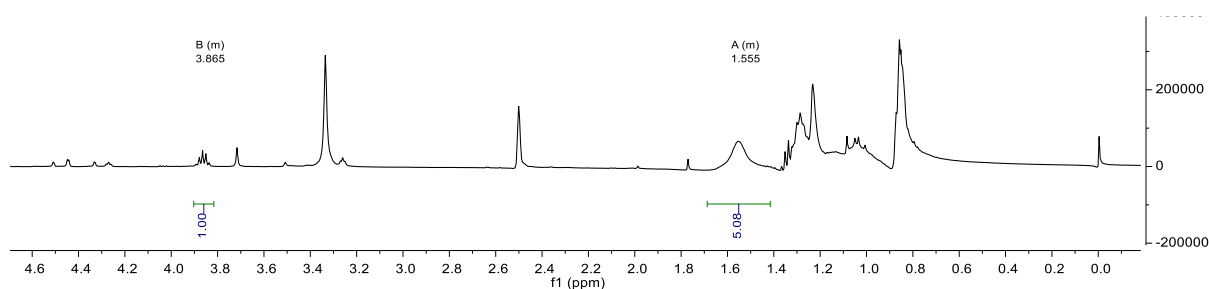


Abb. 80: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>): Filtrat des *iso*-Hexan Waschvorgangs

Bereits Berge et al. <sup>[107]</sup> bedienten sich der Löslichkeit von Organozinnhalogeniden in *iso*-Hexan und konnten in einer Flüssig-flüssig-Extraktion die Verunreinigung abtrennen. Das Rohprodukt haben sie dazu in Acetonitril aufgenommen und die Acetonitrilphase anschließend mehrmals mit *iso*-Hexan gewaschen. Zurück blieb eine nahezu zinnfreie Acetonitrilphase, die eingengt wurde. Durch das erfolgreiche sukzessive Auswaschen der Organozinnverunreinigung kam die Überlegung auf, sowohl das Keton **69** als auch den Enolether **70**, ganz ohne Säulenchromatographie aufzureinigen und durch Präzipitation mit *iso*-Hexan analysenrein zu isolieren. Das Reaktionsgemisch der Stille-Kupplung wurde hierzu im Vakuum eingengt und anschließend im Ultraschallbad mit *iso*-Hexan suspendiert. Die Suspension wurde über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das Präzipitat wurde abfiltriert, mehrmals mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnte

## SYNTHESEN

keine zinnhaltige Verunreinigung mehr festgestellt werden (Abb. 81: Beispiel anhand des Enolethers **70**). Die zentralen Intermediate 4-Acetylindolin-2-on **69** (Tab. 16, *iii*) und 6,7-Dichlor-4-(1-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**70**) (Tab. 15: *vii – viii*) konnten auf diese Weise in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt und zur weiteren Umsetzung verwendet werden.

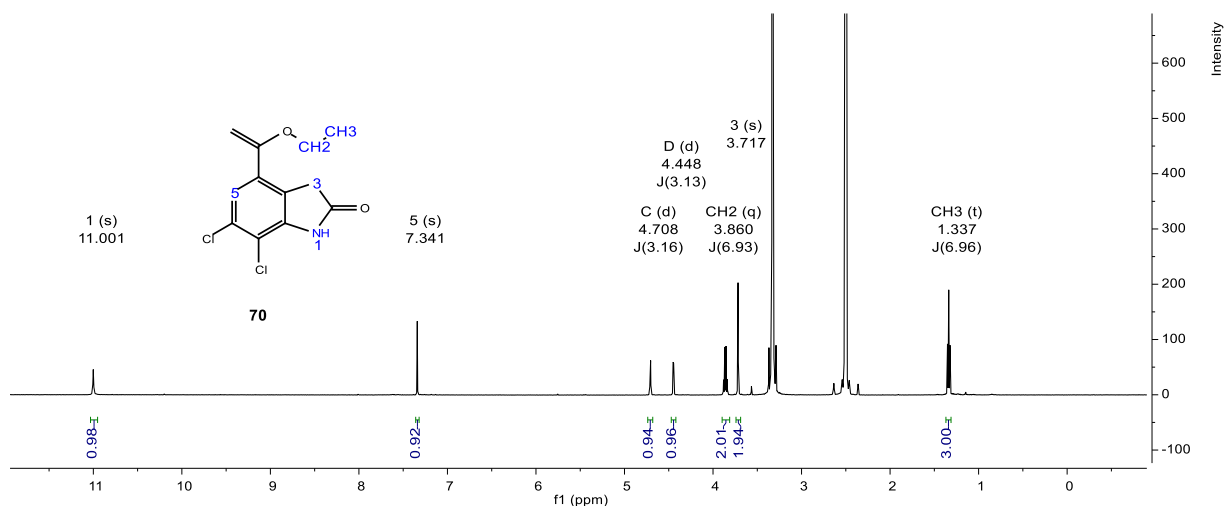


Abb. 81: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) des Enolethers **70** nach Waschen mit *iso*-Hexan

### 3.2.1.6.1.1 REDUKTIVE AMINIERUNG (TEIL 1)

Nach erfolgreicher Synthese des 4-Acetylindolin-2-ons **69** sollte die Ketonfunktion durch eine reduktive Aminierung modifiziert werden, was zu polaren aliphatischen Aminen führen sollte (Abb. 82). Diese könnten in ionisierter Form die Löslichkeit der finalen 3-Arylidenindolin-2-one erheblich verbessern.

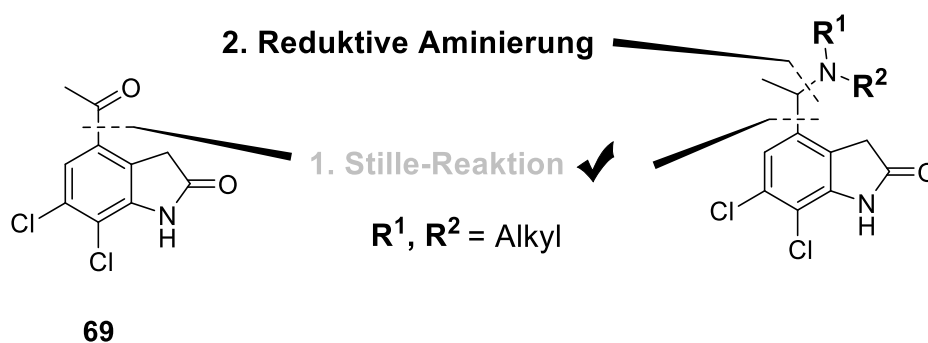
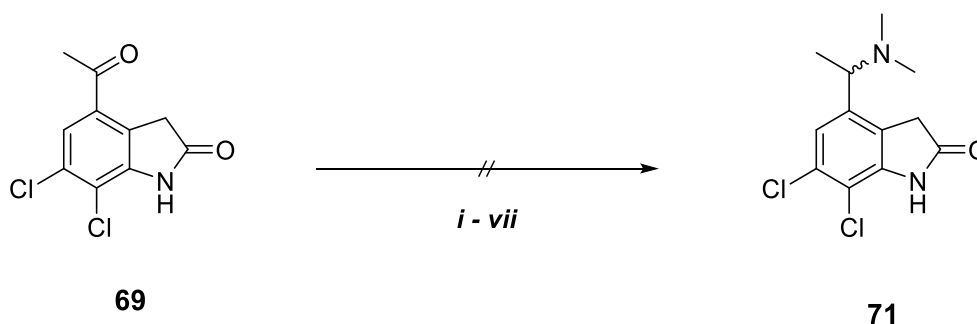


Abb. 82: Geplanter Syntheseschritt nach erfolgreicher Stille-Reaktion

Die Versuche dazu sind tabellarisch in Tab. 17 aufgelistet. Es wurden hierbei sowohl Versuche zur direkten, als auch zur indirekten reduktiven Aminierung mit Dimethylaminhydrochlorid durchgeführt. Optimierte Methoden hierfür wurden aus der Dissertation von Dr. Annette Wolfgardt aus unserem Arbeitskreis entnommen <sup>[108]</sup>. Bei der direkten Variante wurde das Reduktionsmittel gleich zu Beginn der Reaktion hinzugegeben (Abb. 83, Tab. 17: **i**). Bei der indirekten reduktiven Aminierung (Abb. 83, Tab. 17: **ii – iii**) sollte *N,N*-Dimethylamin im ersten Schritt mit der Ketofunktion kondensieren und das entsprechende Iminiumion bilden. Dieses wird anschließend mit Natriumcyanoborhydrid zum tertiären Amin **71** reduziert. Es konnte jedoch bei beiden Varianten kein Produkt isoliert werden. Stattdessen wurden bei **iii** wenige mg einer Verbindung isoliert, bei der es sich wahrscheinlich um den sekundären Alkohol handelt. In weiteren Versuchen wurden die Reaktionsparameter verändert. Statt wässriger *N,N*-Dimethylamin-Lösung wurde das feste Ammoniumsalz verwendet und in ethanolischer Kaliumhydroxidlösung suspendiert. Das Gemisch wurde zusammen mit 4-Acetylintolin-2-on **69** bei Raumtemperatur gerührt bevor zweieinhalb eq. Natriumborhydrid hinzugefügt und weitergerührt wurde. Der Versuch wurde unter essigsauren Bedingungen mit Natriumcyanoborhydrid wiederholt (Tab. 17: **iv, v**). Das gewünschte Produkt konnte auch hier nicht isoliert werden. Der Versuch, die Acetylgruppe durch die Verwendung von Lewissäuren wie Lithiumbromid <sup>[109,110]</sup> oder Magnesiumperchlorat <sup>[111]</sup> für die Bildung des Iminiumsalzes zu aktivieren war ebenfalls erfolglos (Tab. 17: **vi, vii**).

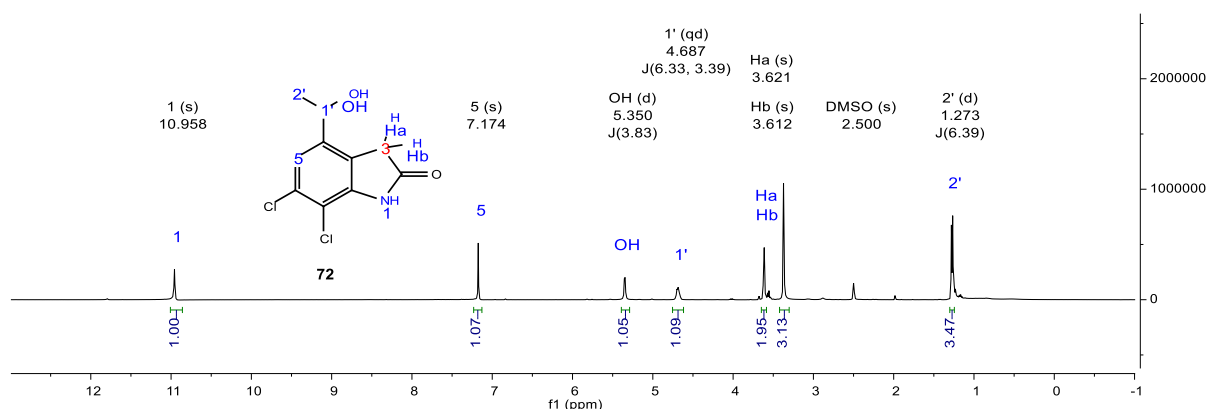
Abb. 83: Versuche zur reduktiven Aminierung des Ketons **69**

Exp.	Reduktionsmittel	Amin	LM	Kat.	Temp./Zeit
<b>i</b>	NaCNBH <sub>3</sub> (2.5 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin (40 %) (4 eq.)	MeOH, THF	HOAc	24 h, RT → 75 °C
<b>ii</b>	NaCNBH <sub>3</sub> (2.5 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin (40 %) (4 eq.)	EtOH	HOAc	24 h, RT → pH = 6 – 7
<b>iii</b>	NaBH <sub>4</sub> (2.5 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin (40 %) (4 eq.)	EtOH	--	> 24 h, RT

<b>iv</b>	NaCNBH <sub>3</sub> (2.7 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin*HCl (1.6 eq.)	EtOH, KOH	HOAc	12 h, RT → 24 h, RT
<b>v</b>	NaBH <sub>4</sub> (2.5 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin*HCl (1.6 eq.)	EtOH, KOH	--	12 h, RT → 24 h, RT
<b>vi</b>	NaCNBH <sub>3</sub> (1 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin (40 %) (4 eq.)	EtOH	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	> 48 h, RT → pH 4 – 5, → 100 °C
<b>vii</b>	NaBH <sub>4</sub> (2.5 eq.)	<i>N,N</i> -Dimethylamin*HCl (2 eq.)	EtOH	LiBr, HOAc	20 h, RT → 15 h, 100 °C

Tab. 17: Vergebliche Versuche zur reduktiven Aminierung des Ketons 69

Bei den Versuchen **v** und **vii** konnte die gleiche Verbindung wie bei **iii** isoliert werden, was der Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren gezeigt hat. Die Reduktion der Ketofunktion zum Alkohol **72** führt zur Bildung eines Chiralitätszentrums, so dass die Methylenprotonen an Position 3 als diastereotope Kerne (Abb. 84: H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>) anisochron im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erscheinen.

Abb. 84: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>): Isolierter Alkohol aus den Versuchen zur reduktiven Aminierung

### 3.2.1.6.1.1.1 CH-ACIDITÄT VON 4-ACETYL-6,7-DICHLORINDOLIN-2-ON (69)

Eventuell verhindert die Konjugation der Carbonylfunktion an C-4 mit dem Indolin-2-on-Grundkörper einen nucleophilen Angriff am Carbonylkohlenstoff. Bei den Syntheseversuchen war ein auffälliger Farbwechsel zu beobachten. Sobald die freie Aminbase generiert wurde, nahm die Farbtintensität des Reaktionsgemisches zu. Denkbar ist eine Deprotonierung der CH-aciden Methylenfunktion an C-3 <sup>[112]</sup> und Delokalisierung der negativen Ladung über den Indolin-2-on-Grundkörper und die Ketofunktion. Dadurch könnte möglicherweise ein

## SYNTHESEN

nucleophiler Angriff durch das Alkylamin am Methylketon unterbunden werden, was dann zum überraschenden Fehlschlagen der an sich trivialen reduktiven Aminierung führt.

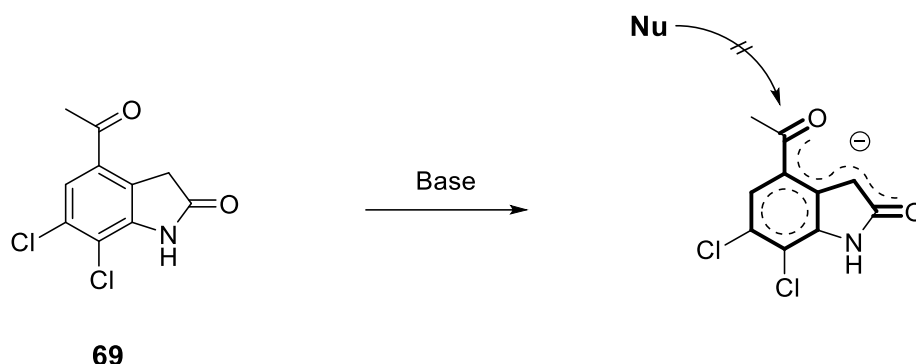


Abb. 85: Mesomerie beim deprotonierten 4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on (69)

Eine mögliche Alternative zu den bisher angewandten Methoden für die reduktive Aminierung stellt die Leuckart-Wallach-Reaktion <sup>[113,114]</sup> dar. Diese wurde in Anlehnung an eine Methode von DeBenneville et al. <sup>[113]</sup> mit Ameisensäure und Dimethylamin durchgeführt. Doch auch unter sauren Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Amin nicht dargestellt werden. Aus diesem Grund wurde beschlossen, zwischen der Carbonylfunktion und dem aromatischen Kern eine Methylenfunktion einzuführen, so dass eine Konjugation unterbunden wird. Diese Herangehensweise wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

### 3.2.1.6.2 SYNTHESE VON (Z)-6,7-DICHLOR-4-(2-ETHOXYVINYL)INDOLIN-2-ON (73)

Der über eine Stille-Kupplung zugängliche Enoether **73** sollte durch saure Hydrolyse in den Arylacetaldehyd **74** überführt werden können. Der so erhaltene Aldehyd sollte im Anschluss reduktiv aminiert werden (Abb. 86).

## SYNTHESEN

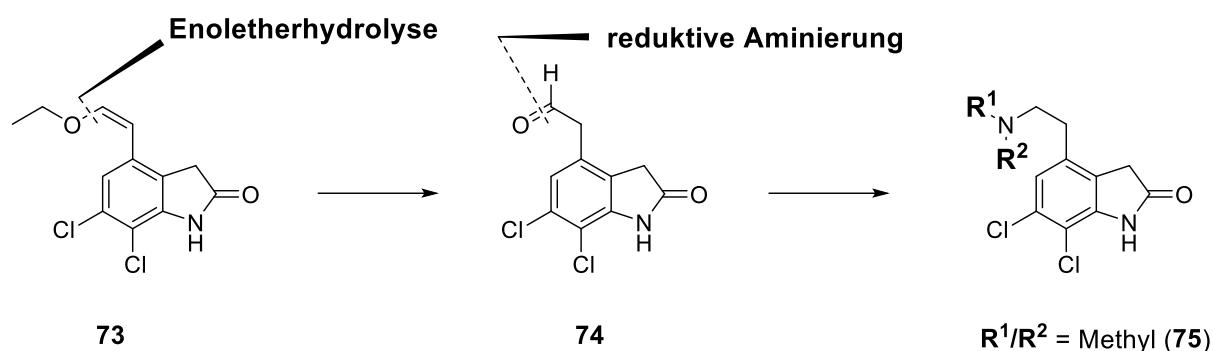


Abb. 86: Geplante Syntheseschritte zur Darstellung von 75

Zur Herstellung des Enolethers **73** wurde kommerziell erhältliches *cis*-Tributyl(2-ethoxyvinyl)stannan in einer Stille-Reaktion mit 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) gekuppelt (Abb. 87). Dies gelang in guten bis sehr guten Ausbeuten (73 – 98 %) durch Umsetzung in 1,4-Dioxan unter Mikrowellenbedingungen (Abb. 87).

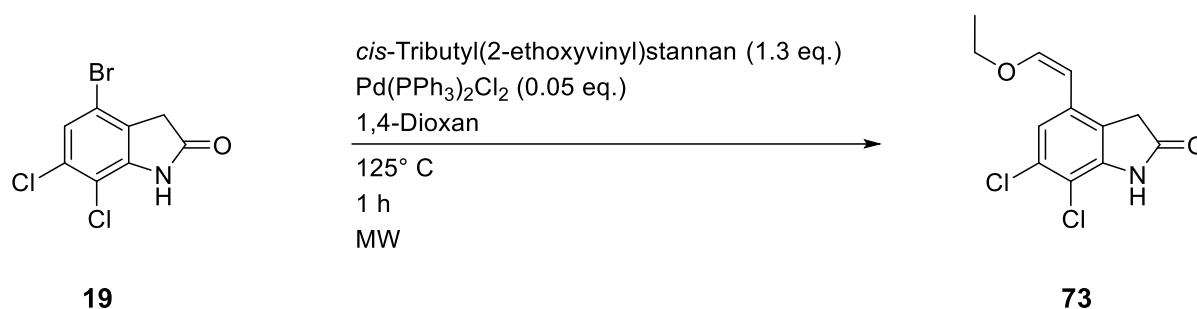


Abb. 87: Synthese von 73 mit Hilfe der Stille-Reaktion

Der Enolether **73** wurde wie die in Kap. 3.2.1.6.1 beschriebenen Stille-Kupplungsprodukte aufgereinigt und nach dem Trocknen für die reduktive Aminierung verwendet. Das Indolin-2-on **73** wurde auch als Synthesebaustein für die Darstellung der Zielstruktur nach **Variante B** verwendet (siehe Kap. 3.2.5).

### 3.2.1.6.2.1 REDUKTIVE AMINIERUNG (TEIL 2)

Wie in Abb. 86 zu sehen ist, sollte bei der Hydrolyse des Enolethers der Arylacetaldehyd erhalten werden. Ähnlich wie Phenylacetaldehyd <sup>[115]</sup> dürfte auch dieser zur Autokondensation und Polymerisation neigen. Aus diesem Grund sollte dieser besser umgehend zum tertiären



## SYNTHESEN

Amin umgesetzt werden. In Anlehnung an eine Methode aus dem eigenen Arbeitskreis <sup>[116]</sup>, sollte dieses in einem One-Pot-Verfahren durchgeführt werden. Dazu wurde der Enolether **73** zusammen mit Dimethylaminhydrochlorid unter Schutzgas in Dichlormethan aufgenommen und bei Raumtemperatur gerührt (Abb. 88, Tab. 18: *i*).

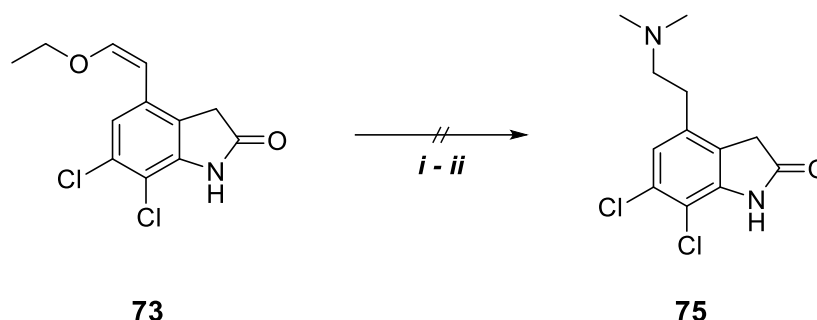


Abb. 88: Versuch zur reduktiven Aminierung von (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**) <sup>[117]</sup>

Anschließend wurden nacheinander Trifluoressigsäure und Triethylsilan zugetropft. Eine Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie zeigte einen neuen Spot unterhalb des Edukts. Dieser ließ sich aber nicht mit Dragendorff-Reagenz anfärben. Nachdem nach zwei Stunden Rückflusserhitzen keine Änderung zu beobachten war, wurde die Reaktion abgebrochen und das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch aufgereinigt. Das anvisierte tertiäre Amin **75** war laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht entstanden. Stattdessen war offensichtlich der Enolether **73** zum Alkylether **76** reduziert worden. Den Hinweis darauf lieferten die zwei Triplet-Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 3.61 und 2.75 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6.4 Hz (Abb. 89). Die Struktur wurde letztendlich durch Auswertung der 2D-NMR-Spektren bestätigt. Der Alkylether **76** konnte in 62 %iger Ausbeute isoliert werden und wurde für die Synthese der Zielstruktur nach **Variante B** eingesetzt (siehe Kap. 3.2.5)

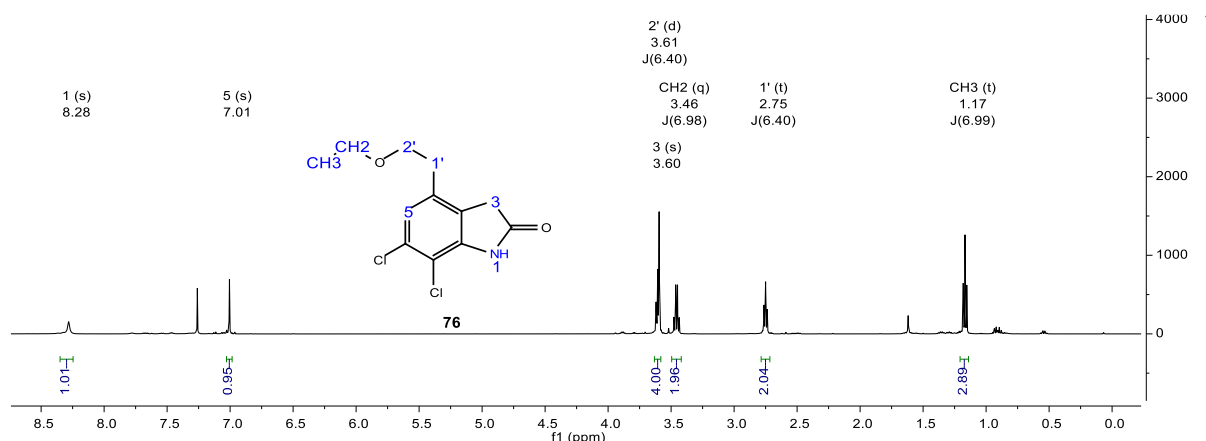


Abb. 89:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) des Alkylethers **76**

Die relativ hohe Ausbeute dieses unerwarteten Nebenprodukts gab den Anlass, die Reaktion unter veränderten Bedingungen (v.a. ohne *N,N*-Dimethylaminhydrochlorid) zu wiederholen und den Alkylether gezielt herzustellen. Es konnten dabei Ausbeuten bis zu 91 % erreicht werden (Abb. 90).

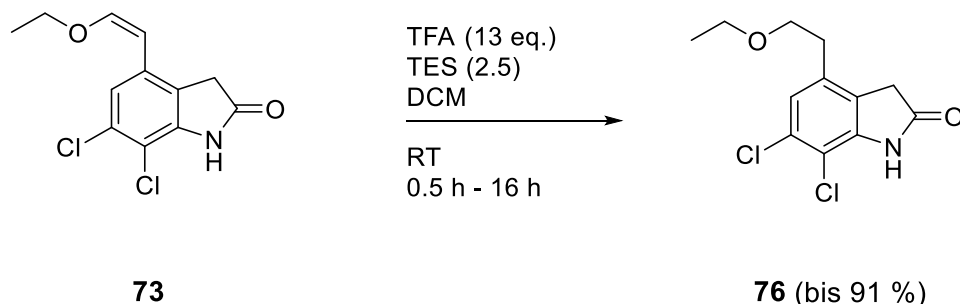


Abb. 90: Reduktion des Enolethers **73** zum Alkylether **76**

Durch weitere Variation der Versuchsparameter wurde versucht, die geplante reduktive Aminierung doch noch zu bewerkstelligen. Dazu wurde der Enoether **73** zunächst in Ethanol mit ein paar Tropfen konzentrierter Salzsäure und Dimethylaminhydrochlorid bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Anschluss Natriumborhydrid zum Ansatz hinzugefügt wurde. Eine Reaktionskontrolle nach eineinhalb Stunden zeigte keine Umsetzung, so dass zunächst auf 45 °C erwärmt wurde. Bei einer weiteren Reaktionskontrolle mittels DC waren überraschenderweise zwei neue Spots knapp unterhalb des Eduktes zu erkennen, die positiv auf DNPH Reagenz und CAN reagierten, was auf die Anwesenheit eines Aldehyds hindeutete. Die Temperatur wurde auf 90 °C erhöht, um die Bildung des Iminiumsalzes und anschließende Reduktion zu beschleunigen. Es konnte jedoch auch hier kein basisches Produkt isoliert werden. Bei einem erneuten Versuch unter ähnlichen Bedingungen konnte das gewünschte

## SYNTHESEN

Amin auch durch Erhöhung der Menge an Dimethylaminhydrochlorid nicht dargestellt werden (Abb. 88, Tab. 18: *ii*). Diese Syntheseroute wurde aus zeitlichen Gründen nicht mehr weiterverfolgt.

Exp.	Reduktionsmittel	<i>N,N</i> -Dimethylamin (eq.)	LM	sonst.	Temp./Zeit
<i>i</i>	TES (2.5 eq.)	1.9	DCM	TFA (13 eq.)	RT
<i>ii</i>	NaBH <sub>4</sub> (4 – 6eq.)	2.7 – 7	EtOH	HCl (kat. – 1 eq.), H <sub>2</sub> O	RT → 120 °C

Tab. 18: Versuch zur reduktiven Aminierung von (*Z*)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**)

### 3.2.1.6.3 SYNTHESE VON 6,7-DICHLOR-4-VINY Lindolin-2-on (**77**)

Durch Umsetzung von Tributyl(vinyl)stannan mit den Indolin-2-onen **19** bzw. **35** in einer Stille-Reaktion konnte 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (**77**) hergestellt werden (Abb. 91). Die Reaktion verläuft unter Mikrowellenbedingungen mit dem Brom-Derivat glatt in bis zu 97 %iger Ausbeute (Tab. 19: *ii*). Die Aufarbeitung erfolgte wie oben bereits beschrieben durch Ausfällen und Waschen des Rückstands mit *iso*-Hexan. Bei der Umsetzung mit 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) fiel die Ausbeute bei gleichen Reaktionsbedingungen niedriger aus als bei der Verwendung des entsprechenden Brom-Analogons (Tab. 19). Das Produkt aus dieser Kupplungsreaktion konnte nicht durch Ausfällen mit *iso*-Hexan aufgereinigt werden. Das bei der Kupplungsreaktion anfallende Iod-tributylstannan konnte zwar größtenteils ausgewaschen werden, aber es verblieb eine weitere Verunreinigung, bei der es sich um 1,3-Butadien handelt und die mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie identifiziert wurde (Abb. 92). Dabei handelt es sich um das Homokupplungsprodukt des Vinylstannans aus einer unerwünschten Nebenreaktion während der Stille-Reaktion <sup>[118]</sup>. Das Nebenprodukt wurde allerdings nur bei der Umsetzung mit dem 4-Iodindolin-2-on **35** beobachtet. Die aus der Umsetzung mit 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) erhaltene Vinylverbindung konnte für die weitere Umsetzung mit verschiedenen aromatischen Aldehyden verwendet werden (siehe Kap. 3.2.5).

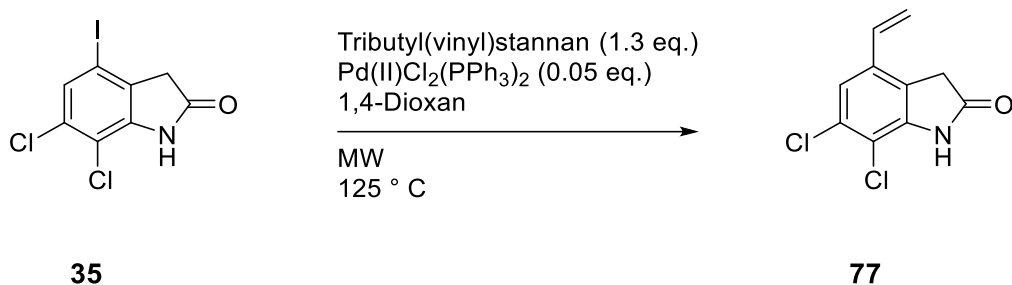
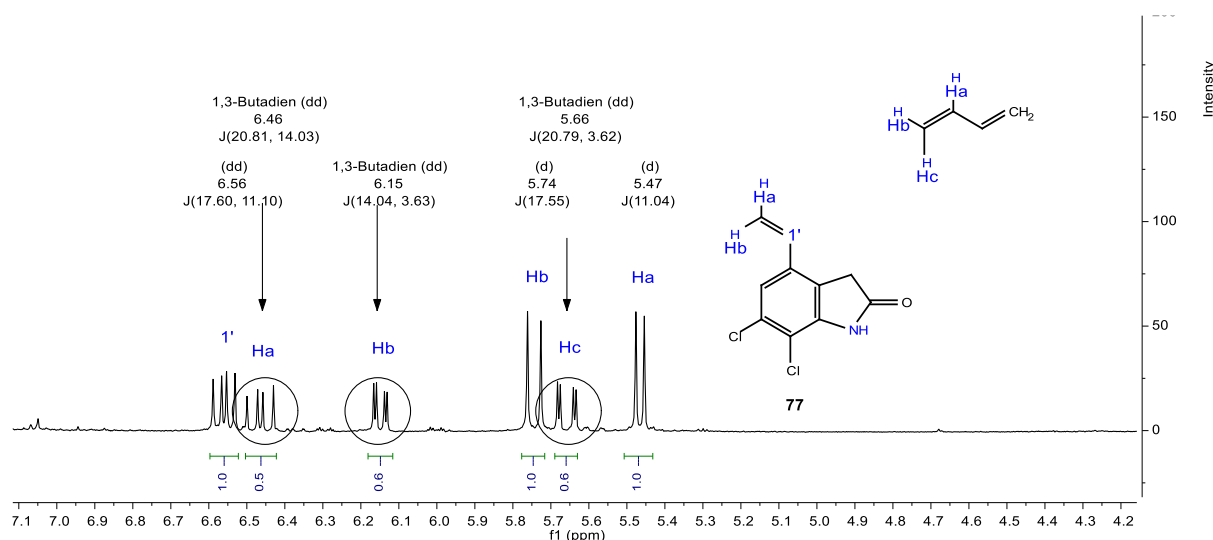


Abb. 91: Stille-Reaktion mit Tributyl(vinyl)stannan

Exp.	X	n [mmol]	Zeit [Min.]	Ausbeute [%]
<i>i</i>	I	1	60	> 55
<i>ii</i>	Br	0.76 – 1.16	60	84 – 97

Tab. 19: Stille-Reaktion mit Tributyl(vinyl)stannan

Abb. 92: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (77), verunreinigt mit 1,3-Butadien (eingekreist)

### 3.2.2 HETEROCYCLISCHES AROMATISCHES ANION UND AUSWIRKUNG AUF DIE SYNTHESESTRATEGIE

Auch die 4-halogenierten Indolin-2-one **19** und **35** werden relativ leicht durch Basen deprotoniert (siehe Kap. 3.2.1.6.1.1.1). Durch die Deprotonierung können prinzipiell zwei verschiedene Anionen entstehen, das Carbanion (**A**) und das Amidanion (**B**) (Abb. 93).

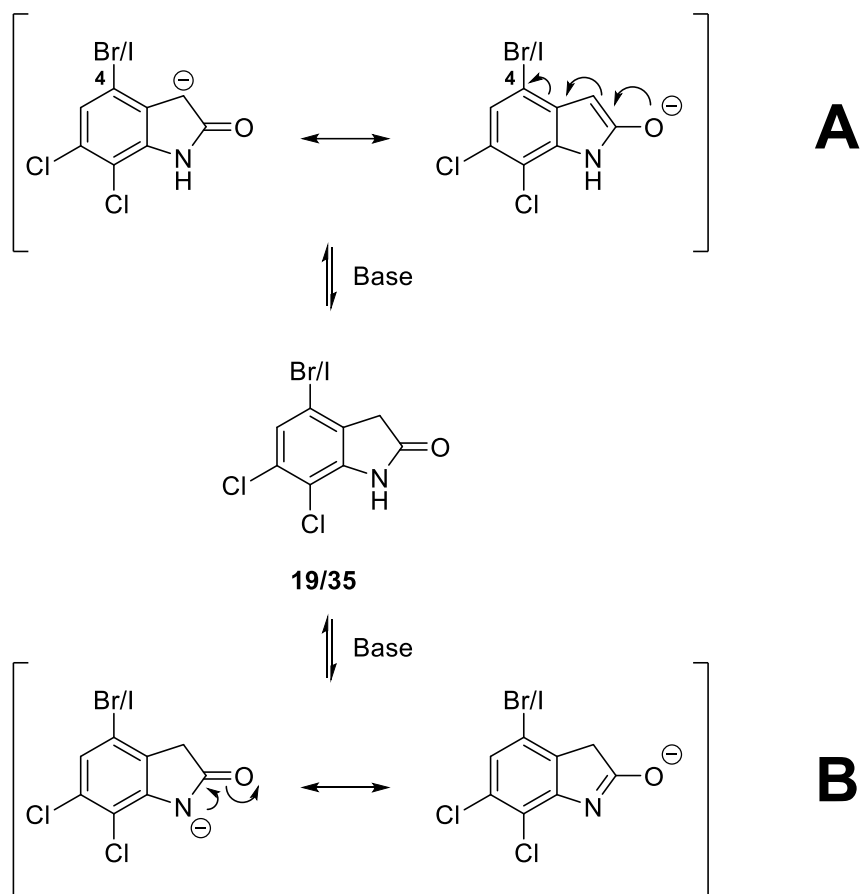


Abb. 93: Acidität der Indolin-2-one 19 und 35

Im Fall **A** wird das Carbanion-Enolation generiert, das ein 10  $\pi$ -Elektronensystem mit aromatischem Charakter aufweist. Dies ist im Fall **B** nicht möglich. Darin begründet sich die relativ hohe CH-Acidität von Verbindungen dieser Strukturklasse <sup>[112,119]</sup>. Die erhöhte Elektronendichte im Ringsystem als Folge der Deprotonierung ist eine mögliche Erklärung für das Scheitern vieler durchgeführter Kreuzkupplungsreaktionen, bei denen eine Base zugesetzt wird (Suzuki-, Sonogashira-, Heck-, Ullmann-, Hartwig-Buchwald-Reaktion). Betrachtet man den allgemeinen Katalysezyklus für Kreuzkupplungen, sind drei Schritte von Bedeutung: die oxidative Addition, die Transmetallierung und die reduktive Elimination (Abb. 94). Im Falle des Carbanion bzw. Enolations stellen die Addition und evtl. die Transmetallierung die kritischen Schritte dar. Die oxidative Addition führt zur Ausbildung eines  $\sigma$ -Organo-Palladium(II)halogenkomplexes. Diesem ist ein nucleophiler Angriff des Palladium(0)komplexes auf die Halogenaryl-, -vinyl oder -allylverbindung vorausgegangen. Bei diesem Schritt erfolgt die Oxidation des Palladiums von Pd(0) auf Pd(II) und die Bildung des  $\sigma$ -Organo-Palladium(II)halogenkomplexes <sup>[120]</sup>. Geht man davon aus, dass das Carbanion (Abb. 93: **A**) vorliegt, so könnte die erhöhte Elektronendichte im Ring bzw. am Kohlenstoff C-4 dazu führen, dass solch ein Angriff erschwert wird. Denkbar ist möglicherweise auch ein

abgeschwächter nucleophiler Angriff im Transmetallierungsschritt durch das Metallorganyl ( $R^2-M$ , Abb. 94) auf den Pd(II)komplex.

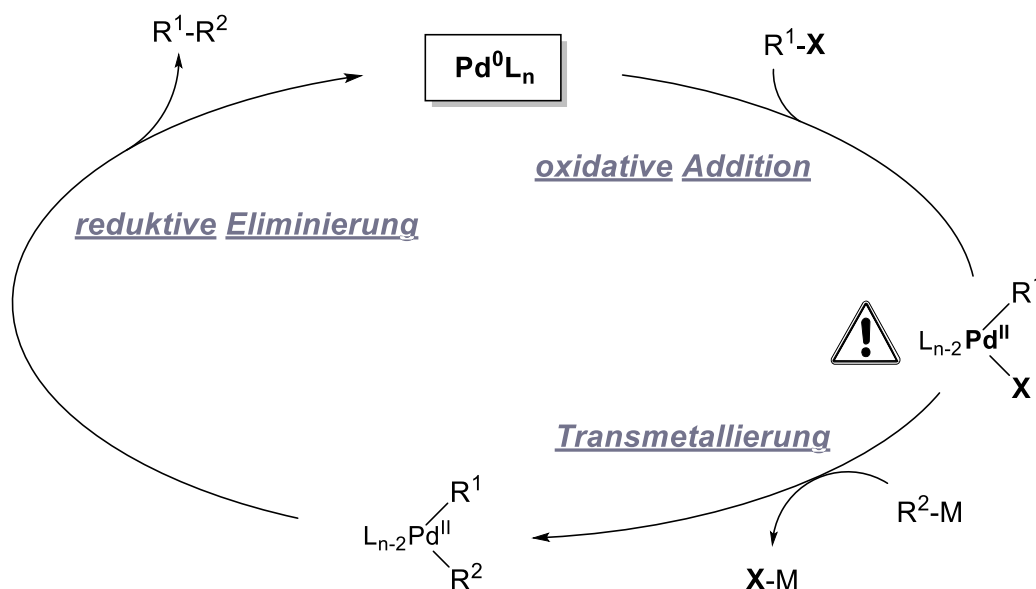


Abb. 94: Allgemeiner Katalysezyklus von Kreuzkupplungsreaktionen mit Palladium

Durch ein Experiment konnte ich die Zunahme der Elektronendichte nachweisen. Dazu wurde 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) unter Schutzgas in wenig 1,4-Dioxan gelöst (blassgelbe Lösung), mit einem Äquivalent Methyllithium (1.6 M in Diethylether) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Prinzipiell könnten auch andere Basen wie Kaliumcarbonat oder Kalium-*tert*-butoxid verwendet werden <sup>[112]</sup>. Ich entschied mich für die Verwendung von Methyllithium aufgrund folgender Punkte:

- die Deprotonierung sollte quantitativ erfolgen
- aus analytischer Sicht war ein möglichst rückstandsfreies und somit sauberes Produkt für die Charakterisierung wünschenswert
- zusätzliche Stabilisierung des Enolatans auf Grund der Oxophilie des Lithiumions <sup>[121]</sup>

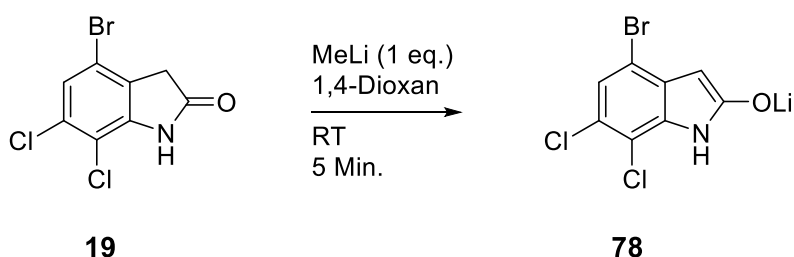


Abb. 95: Deprotonierung von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) mit Methyllithium

Beim Zutropfen der Lithiumbase konnte eine Gasentwicklung beobachtet werden. Diese lässt sich auf das bei der Deprotonierung entstehende Methan zurückführen. Außerdem war ein sofortiger Farbwechsel ins orange-rote zu beobachten. Dieser bathochrome Effekt deutet auf das Vorhandensein eines ausgedehnten Chromophors hin mit entsprechender Delokalisierung der  $\pi$ -Elektronen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{DMSO-}d_6$  gelöst und NMR-spektroskopisch untersucht (Abb. 96). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist die deutliche Hochfeldverschiebung der Protonen 5-H und N-H aufgrund der veränderten elektronischen Verhältnisse zu beobachten. Das Proton an 3-H zeigt das korrekte Integralverhältnis für die Enolatspezies **78** und weist außerdem eine deutliche Tieffeldverschiebung auf, was auf die Hybridisierungsänderung des Kohlenstoffatoms und den Anisotropieeffekt zurückzuführen ist [122].

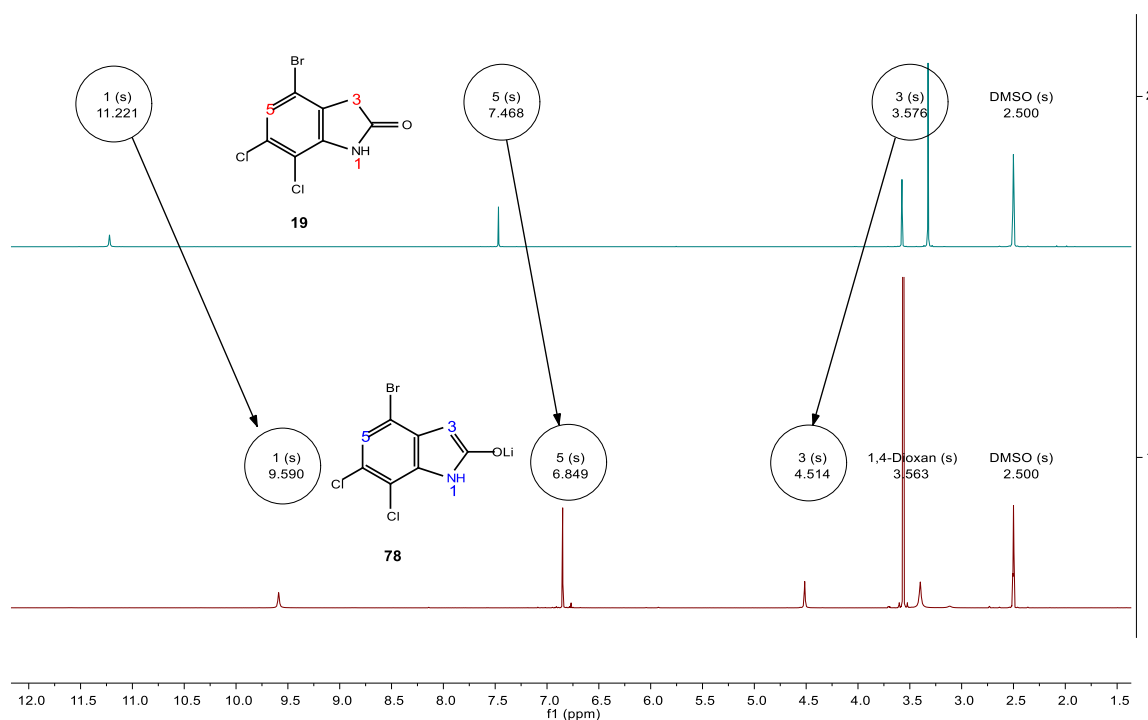


Abb. 96:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-}d_6$ ) des Lithiumsalzes von **19** im Vergleich zum nativen Indolin-2-on **19**

Mit Hilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums konnte somit eine generelle Änderung der Elektronendichte im Molekül belegt werden. Die strukturelle Aufklärung erfolgte durch Anfertigung und Auswertung der 2D-NMR-Spektren. Entscheidend sind die elektronischen Verhältnisse an C-4. Dazu wurde das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum mit dem des Edukts verglichen (Abb. 97).

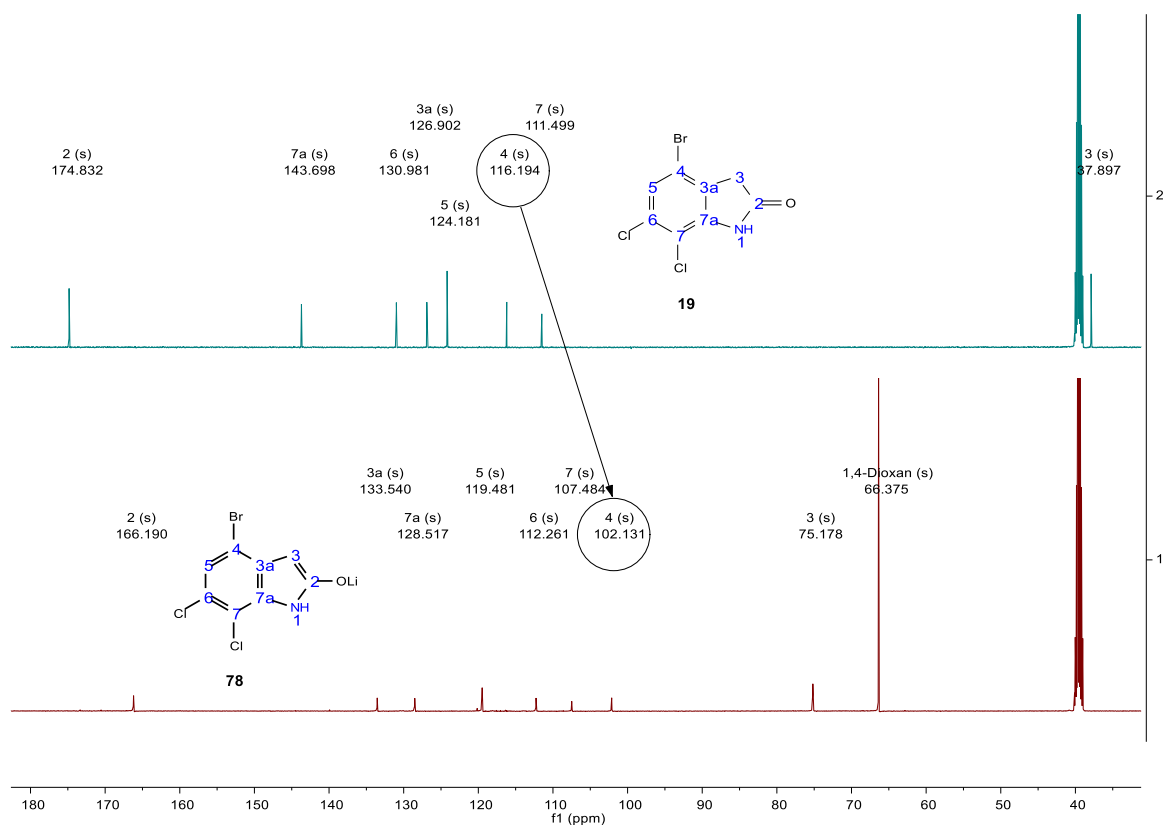


Abb. 97:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ) des Lithiumsalzes von 19 im Vergleich zum nativen Indolin-2-on 19

Deutlich ist hier die Hochfeldverschiebung des Signals für C-4 zu sehen, was auf die erhöhte Abschirmung zurückzuführen ist. Das bedeutet, dass lokal an diesem Kohlenstoffatom die Elektronendichte im Falle einer Deprotonierung erhöht ist und somit ein Angriff durch ein Nucleophil erschwert werden kann. Aufgrund dieser Ergebnisse ergaben sich mehrere neue Strategien, um durch dieses Phänomen verursachte Probleme zu umgehen. Diese werden im folgenden Abschnitt beschrieben.



### 3.2.3 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIEN

Da die CH-acide Methylenfunktion an C-3 der Indolin-2-on sich als mögliche Störquelle herausstellte, überlegte ich mir verschiedene Alternativen.

#### 3.2.3.1 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIE I - FUNKTIONALISIERUNG AUF FRÜHEREN SYNTHSESTUFEN

##### 3.2.3.1.1 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIE I - FUNKTIONALISIERUNG DER SPÄTEREN POSITION 4 AUF FRÜHEREN SYNTHSESTUFEN

###### 3.2.3.1.1.1 EINFÜHRUNG DER SUBSTITUENTEN AUF DER STUFE DER ANILINE 22 BZW. 32

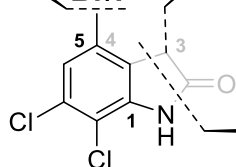
Verfolgt man die bisherige Synthesestrategie, wird deutlich, dass die Funktionalisierung an Position 4 der Zielstruktur bisher immer möglichst zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese erfolgen sollte. Ausgehend von den zentralen Indolin-2-on Bausteinen **19** bzw. **35** steht grundsätzlich der Zugang zu verschiedensten Verbindungen offen (siehe Kap. 3.2). Leider waren aber wegen der oben diskutierten besonderen Stoffeigenschaften dieser Bausteine eine ganze Reihe von Funktionalisierungsversuchen gescheitert. Im Gegensatz dazu müsste bei einer Funktionalisierung auf einer früheren Synthesestufe für jeden einzufügenden Substituenten eine eigene Syntheseroute beschritten werden. Dies musste aber doch in Kauf genommen werden und deshalb wurde versucht ausgehend von den Anilinen **22** bzw. **32** die Position 5 (Nummerierung der Anilin-Bausteine) geeignet zu modifizieren (Abb. 98). Diese entspricht der Position 4 in den Zielverbindungen (Abb. 15).



### 1. Ullmann- bzw. Sonogashira-Reaktion

Br/I

### 3. Knoevenagel-Reaktion



### 2. Aufbau des Indolin-2-ons

Abb. 98: Geplante Syntheseschritte zur Funktionalisierung der späteren Position 4 auf der Stufe des Anilins

#### 3.2.3.1.1.1 ULLMANN-REAKTION AUF DER STUFE DER ANILINE **22** BZW. **32**

Zunächst wurde mit einer Variante der Ullmann-Reaktion versucht diese Position zu funktionalisieren (Abb. 99, Tab. 20). In Anlehnung an eine Methode von Huang et al. <sup>[85,86]</sup> konnte das trihalogenierte Anilin **22** in Gegenwart von Imidazol, CuI und 8-Hydroxychinolin (siehe Kap. 3.2.1.4) zum *N*-Arylimidazol **79** umgesetzt werden (Tab. 20: **viii**). Chung et al. berichteten 2013 <sup>[123]</sup> von einer Methode zur C-N-Bindungsknüpfung mit hoher Ausbeute. Den Autoren nach stellt CuBr die optimale Kupferquelle dar und ist CuI bzw. CuO überlegen. In Anlehnung an deren Methode wurde neben 8-Hydroxychinolin auch 1,3-Diaminopropan als Ligand verwendet. Beide Methoden liefern vergleichbare Ausbeuten mit der Möglichkeit, einen Scale Up durchzuführen (von ca. 1 mmol auf ca. 4 mmol). Die Kupplungen wurden in Toluol, DME, DMSO oder DMAc durchgeführt. Die Reaktionsparameter bei den Versuchen **iii** und **viii** ergaben dabei die besten Ausbeuten. Bei der Variante nach Chung et al. ist die verwendete Katalysator- und Ligandenmenge etwas geringer. Zudem kann die Reaktion bei geringfügig niedriger Temperatur durchgeführt werden. Wichtig ist in jedem Fall die Durchführung der Reaktion unter Schutzgas, aufgrund der Sauerstoffempfindlichkeit des Katalysators und die Verwendung polarer Lösungsmittel wie DMAc bzw. DMSO.

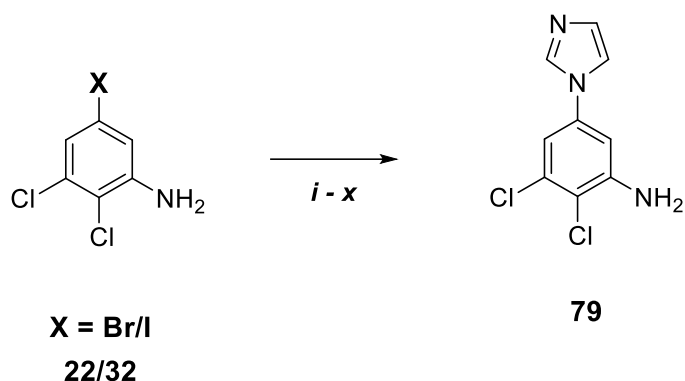


Abb. 99: Versuche zur Variante der Ullmann-Reaktion am Anilin 22 bzw. 32

Exp.	X	Imidazol (eq.)	Base	Kat. (eq.)	Ligand (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.3 eq.)	1,3-Diaminopropan (0.45 eq.)	Toluol	110 °C, 24 h	14
<i>ii</i>	Br	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.06 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.1 eq.)	DMAc	110 °C, 24 h	60
<i>iii</i>	Br	2.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.05 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.1 eq.)	DMAc	110 °C, 24 h	67
<i>iv</i>	Br	3.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.09 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.1 eq.)	DMAc	110 °C, 24 h	51
<i>v</i>	Br	3.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.11 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.24 eq.)	DMAc	110 °C, 24 h	49
<i>vi</i>	Br	3.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.05 – 0.06 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.1 eq.)	DMAc	110 °C, 24 h	50 – 60
<i>vii</i>	Br	2.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuBr (0.07 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.15 eq.)	DME	110 °C, 24 h	26
<i>viii</i>	Br	1.2 – 1.3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.1 – 1.2 eq.)	CuI (0.16 – 0.18 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.16 – 0.17 eq.)	DMSO	120 °C, 16 – 18 h	58 – 66
<i>ix</i>	I	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0 eq.)	CuI (0.28 eq.)	8-Hydroxychinolin (0.55 eq.)	Toluol	110 °C, 24 h	18
<i>x</i>	I	1.1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.1 eq.)	CuI (0.25 eq.)	1,3-Diaminopropan (0.55 eq.)	Toluol	110 °C, 24 h	20

Tab. 20: Versuche zur Variante der Ullmann-Reaktion am Anilin 22 bzw. 32

3.2.3.1.1.2 SONOGASHIRA-REAKTION AUF DER STUFE DER ANILINE **22** BZW. **32**

Als weiterer Substituent an der späteren Position 4 der anvisierten 3-Arylidenindolin-2-one wurde eine *N,N*-Dimethyl-prop-2-in-1-amino-Gruppe in Betracht gezogen. Das Alkin sollte in einer Kreuzkupplungsreaktion nach Sonogashira am Anilin **22** bzw. **32** eingeführt werden (Abb. 100).

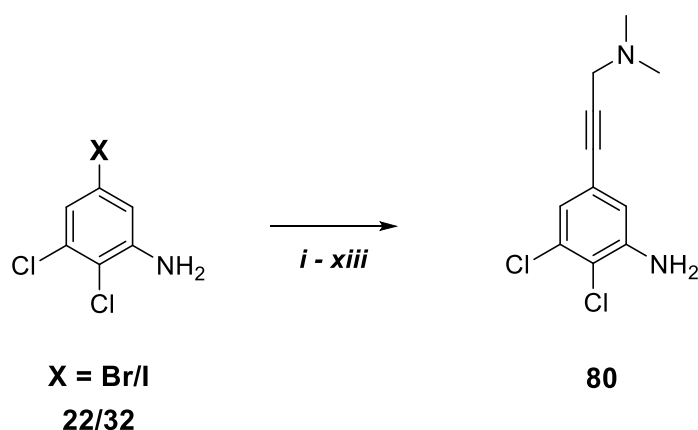


Abb. 100: Versuche zur Sonogashira-Kupplung an den Anilinen **22** bzw. **32**

Die Versuche dazu sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 21). Mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  <sup>[75]</sup> als Katalysator konnte ausgehend von den Anilinen **22** bzw. **32** das gewünschte Alkin **80** mit bis zu 67 %iger Ausbeute dargestellt werden (Tab. 21: *i – ii*). In Anlehnung an eine Methode aus der Dissertation von Dr. Ute Dunkel <sup>[75]</sup> wurde die Reaktion in reinem Triethylamin durchgeführt (Tab. 21: *i – ii*). Optimierungsversuche unter Mikrowellenbedingungen und der Verwendung eines anderen Katalysatorsystems führten zu vergleichbaren Ausbeuten (Tab. 21: *vii, viii*). Bei einigen Versuchen fiel auf, dass relativ viel des eingesetzten Alkins im Sinne einer Homo-Kupplung zum Glaser-Kupplungsprodukt dimerisierten (bis zu 18 % des *N,N*-Dimethylpropargylamins). Es wird vermutet, dass die oxidative Addition oder die reduktive Eliminierung so langsam abläuft, dass schließlich das Alkin in einer Oxidationsreaktion zum unerwünschten symmetrischen Diin umgesetzt wird. Aus diesem Grund wurde zunächst mehr vom Alkin für die Reaktion verwendet, was sich aber nicht positiv auf die Ausbeute auswirkte (Tab. 21: *x*). Sehr gute Ausbeuten von **80** wurden letztlich erhalten, wenn aliquote Mengen einer vorbereiteten Alkinlösung langsam zum Reaktionsgemisch getropft wurden (Tab. 21: *ix*).

## SYNTHESEN

Exp.	X	<i>N,N</i> -Dimethyl-propargyl-amin (eq.)	Et <sub>3</sub> N (eq.)	Kat. (eq.)	Ligand (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	1.13	11.65	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), Cul (0.10 eq.)	--	-	50 °C, 2 h	<b>67</b>
<i>ii</i>	Br	1.41	21.75	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.06 eq.), Cul (0.12 eq.)	--	-	60 °C, 20 Min.*	<b>4</b>
<i>iii</i>	Br	1.4	12.68	Pd(Oac) <sub>2</sub> (0.05 eq.), Cul (0.02 eq.)	Xphos (0.15 eq.)	1,4-Dioxan	50 → 60 °C, 24 h	<b>9</b>
<i>iv</i>	Br	1.21	4.27	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), Cul (0.11 eq.)	--	1,4-Dioxan	60 °C, 2 h*	<b>&lt; 46</b>
<i>v</i>	Br	1.19	16.11	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.06 eq.), Cul (0.36 eq.)	--	THF	50 °C, 48 h	<b>60</b>
<i>vi</i>	Br	1.22	19.06	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), Cul (0.22 eq.)	--	THF	50 → 100 °C, 8 h	<b>0</b>
<i>vii</i>	Br	1.22	21.77	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.08 eq.), Cul (0.12 eq.)	Xantphos (0.19 eq.)	-	60 °C, 20 Min.*	<b>53</b>
<i>viii</i>	Br	1.21	5.21	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.03 eq.), Cul (0.11 eq.)	Xantphos (0.06 eq.)	1,4-Dioxan	60 °C, 1 h*	<b>68</b>
<i>ix</i>	Br	2.41	5.17	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.03 eq.), Cul (0.11 eq.)	Xantphos (0.06 eq.)	1,4-Dioxan	90 °C, 3.5 h	<b>93</b>
<i>x</i>	Br	2	5.58	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.04 eq.), Cul (0.08 eq.)	Xantphos (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	90 °C, 24 h	<b>39</b>
<i>xi</i>	Br	2.42	5.63	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.05 eq.), Cul (0.10 eq.)	--	1,4-Dioxan	90 °C, 27 h	<b>80</b>
<i>xii</i>	I	1.22	15.29	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.05 eq.), Cul (0.12 eq.)	Xantphos (0.2 eq.)	THF	80 °C, 1 h*	<b>40</b>

<i>xiii</i>	I	2	4.52	[Pd(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.03 eq.), CuI (0.10 eq.)	Xantphos (0.05 eq.)	1,4-Dioxan	90 °C, 24 h	< 27
-------------	---	---	------	--	------------------------	------------	-------------	------

Tab. 21: Versuche zur Sonogashira-Reaktion am Anilin **22** bzw. **32** (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

### 3.2.3.1.1.2 VERSUCH ZUR CYCLISIERUNG DER ISONITROSOACETANILIDE **81** UND **82**

Nachdem mit Hilfe der Ullmann- bzw. Sonogashira-Reaktion zwei verschiedene stickstoffhaltige Substituenten am Anilin **22** bzw. **32** erfolgreich eingeführt wurden, konnte mit den Intermediaten **79** bzw. **80** anschließend mit dem Aufbau der entsprechenden Indolin-2-one begonnen werden (Abb. 101).

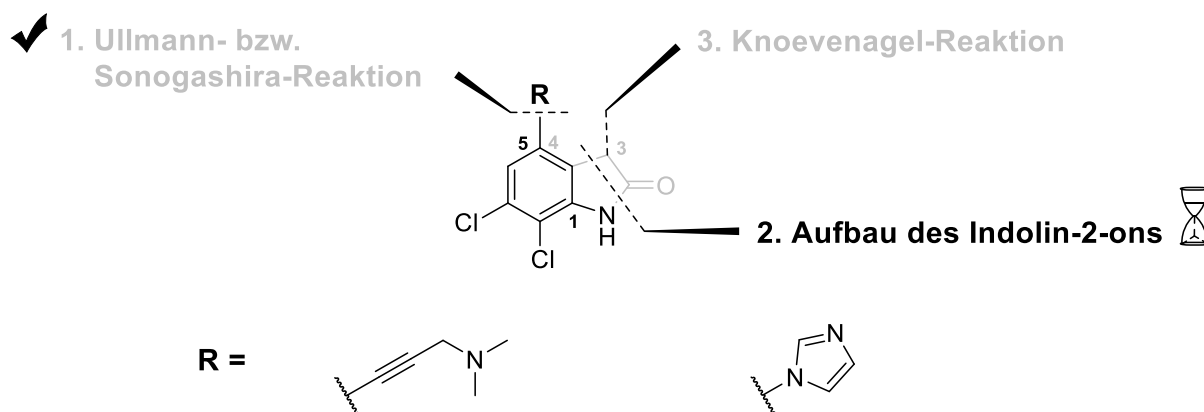


Abb. 101: Geplante Syntheseschritte zur Funktionalisierung der späteren Position 4 auf der Stufe des Anilins

In Anlehnung an die schon erprobte Methode von Rewcastle et al. <sup>[62]</sup> sollte zunächst das Isonitrosoacetanilid **81** bzw. **82** synthetisiert werden, das anschließend zum Indolin-2,3-dion **83** bzw. **84** cyclisiert werden sollte. Die Synthese sollte somit analog der Darstellung der Indolin-2-one **19** bzw. **35** erfolgen (siehe Kap. 3.1.1.7).

## SYNTHESEN

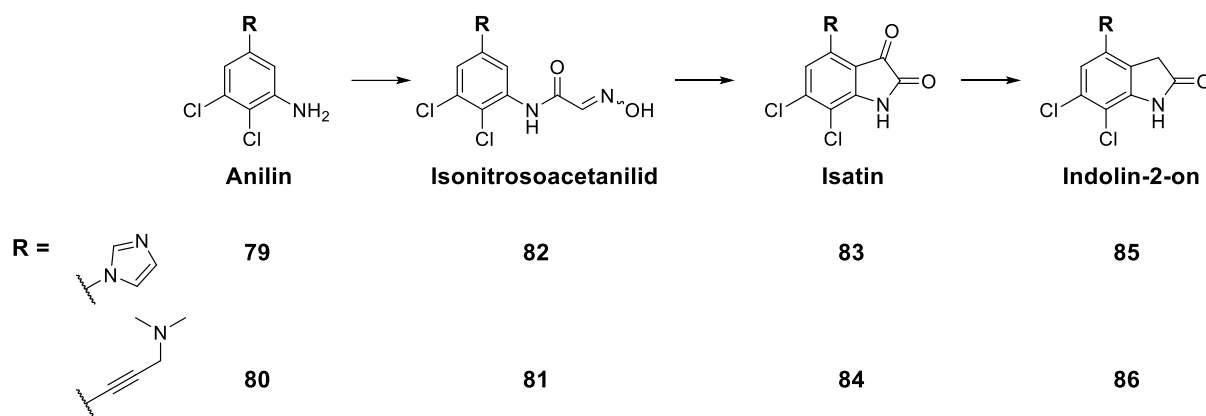


Abb. 102: Geplante Syntheseabfolge zur Darstellung der Indolin-2-one 85 und 86

Das Anilid **82** konnte in einer zweistufigen Synthese in 70 %iger Ausbeute hergestellt werden und wurde wie die Isonitrosoacetanilide **23** bzw. **33** durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Das Isonitrosoacetanilid **81** konnte erst nach Zusatz von Natriumhydrogencarbonat aus Wasser in 67 %iger Ausbeute ausgefällt werden.

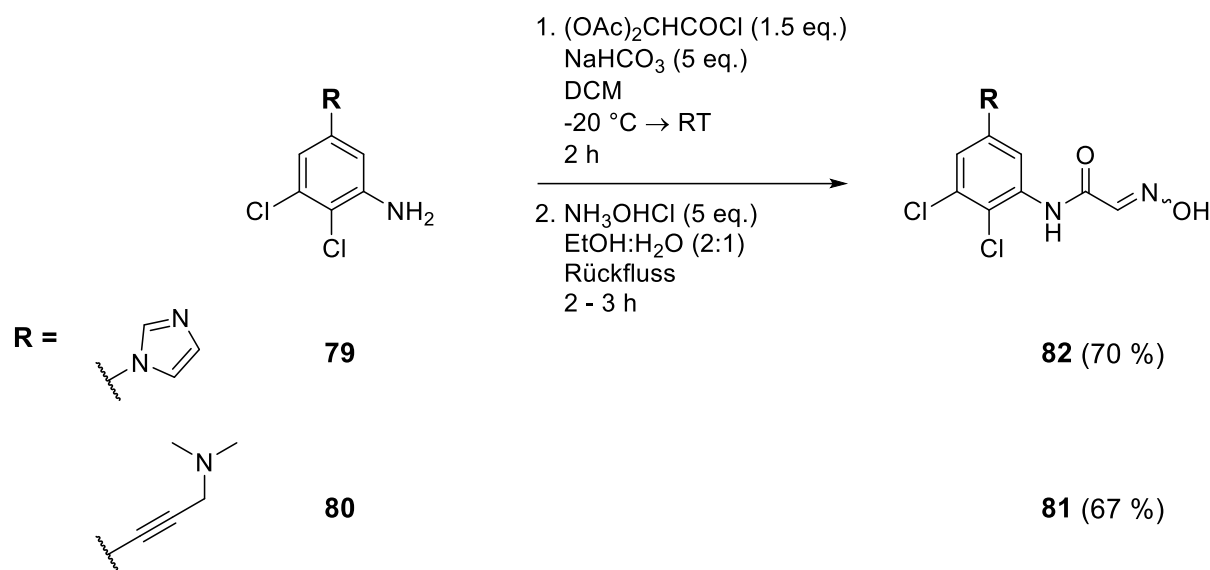


Abb. 103: Synthese der Isonitrosoacetanilide **81** und **82** analog Rewcastle et al. <sup>[62]</sup>

Die anschließende Cyclisierung zu den Indolin-2,3-dionen **83** bzw. **84** sollte wie bei 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) bzw. dem Iod-Analogon **34** mit konzentrierter Schwefelsäure erfolgen (Abb. 104). Leider konnte unter diesen Reaktionsbedingungen keine Cyclisierung zu den gewünschten Indolin-2,3-dionen **83** bzw. **84** erreicht werden. In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden keine Signale des Produkts oder des Edukts gefunden. Beim Isonitrosoacetanilid **82**

## SYNTHESEN

wurde unter den extrem sauren Bedingungen lediglich eine Spaltung zum Anilin **79** beobachtet.

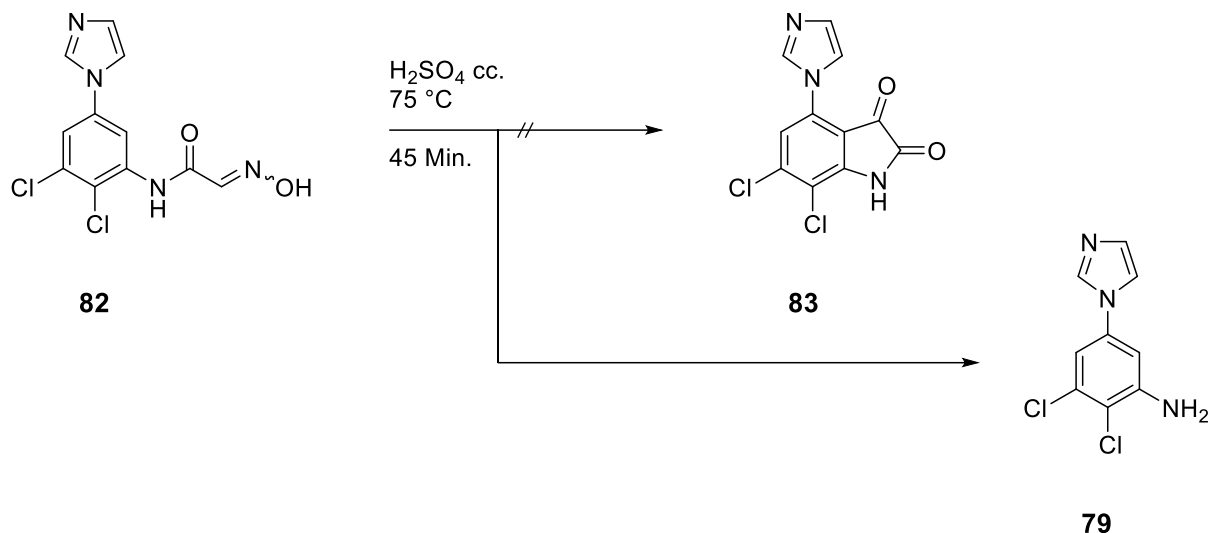


Abb. 104: Versuch zur Cyclisierung des Isonitrosoacetanilids **82** zum Indolin-2,3-dion **83**

Aufgrund der erfolglosen Versuche zur Cyclisierung wurde diese Syntheseroute rasch verlassen.

### 3.2.3.1.2 VERSUCHE ZUR SYNTHESE VON 3-ARYLIDENINDOLIN-2-ONEN MIT HILFE EINER PALLADIUM-KATALYSIERTEN AROMATISCHEN C-H-ALKENYLIERUNG

Ueda et al. <sup>[124]</sup> veröffentlichten eine interessante Synthesestrategie zur Darstellung von 3-Arylidenindolin-2-onen. Ausgehend von verschiedenen *N*-Arylzimtsäureamiden gelang ihnen über eine Palladium-katalysierte aromatische C-H-Alkenylierung die Cyclisierung zu 3-Arylidenindolin-2-onen (Abb. 105). Unabhängig von der Konfiguration des eingesetzten Zimtsäureamids (Abb. 105, **A**) wurde vorwiegend das *E*-Isomer enthalten (*E:Z* Verhältnis 4.9 – 6.8:1).



## SYNTHESEN

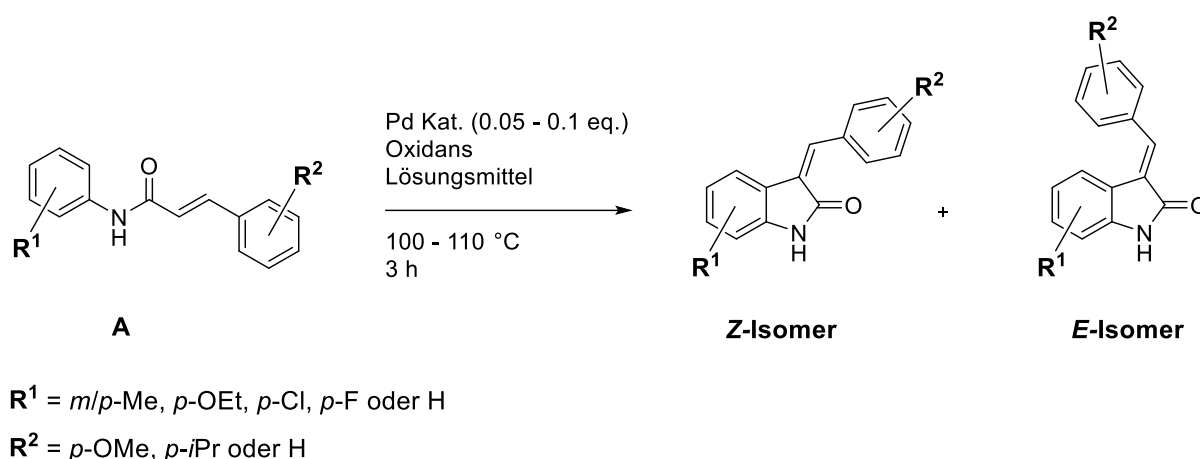


Abb. 105: Synthese von 3-Arylideneindolin-2-onen nach Ueda et al. <sup>[124]</sup>

Dennoch stellte diese Methode einen höchst attraktiven Zugang zur Darstellung hochsubstituierter 3-Arylideneindolin-2-one (siehe Kap. 3.2) dar. Ausgehend von den Anilinen **22** bzw. **32** konnte der Aryliden-Seitenarm bereits in einer alternativen Syntheseroute eingeführt werden (Abb. 52, Abb. 53). Die Synthese führte über fünf Schritte zu den Verbindungen **52** bzw. **53** (Abb. 106).

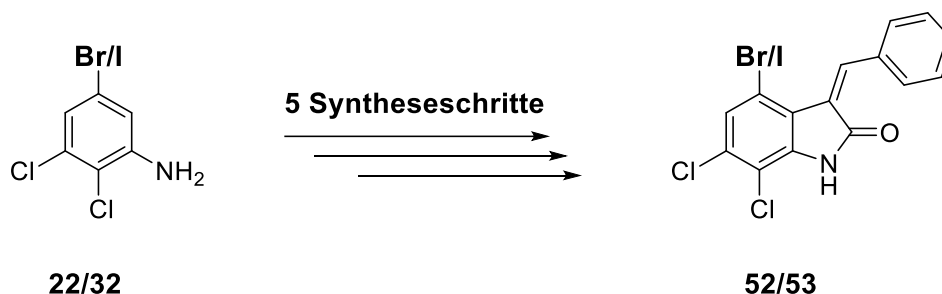


Abb. 106: Schema zur schon ausgearbeiteten Synthese der 3-Arylideneindolin-2-one **52** bzw. **53**

Im Falle einer erfolgreichen Cyclisierung analog Ueda et al. könnte man die Synthese von **52** bzw. **53** ausgehend vom trihalogenierten Anilin **22** bzw. **32** auf zwei Syntheseschritte verkürzen. Anhand der vorhandenen Referenz (synthetisiertes 3-Arylideneindolin-2-on über alternative Syntheseroute), konnte leicht eine sichere Reaktionskontrolle durchgeführt werden. Im ersten Schritt musste zunächst das Zimtsäureamid **87** synthetisiert werden. Dies gelang durch Umsetzung des Anilins **22** mit *trans*-Zimtsäurechlorid zum Anilid **87** in moderater Ausbeute. Der anschließende Cyclisierungsversuch wurde bei unterschiedlichen Temperaturen und mit verschiedenen Katalysatoren durchgeführt (Abb. 107, Tab. 22).

## SYNTHESEN

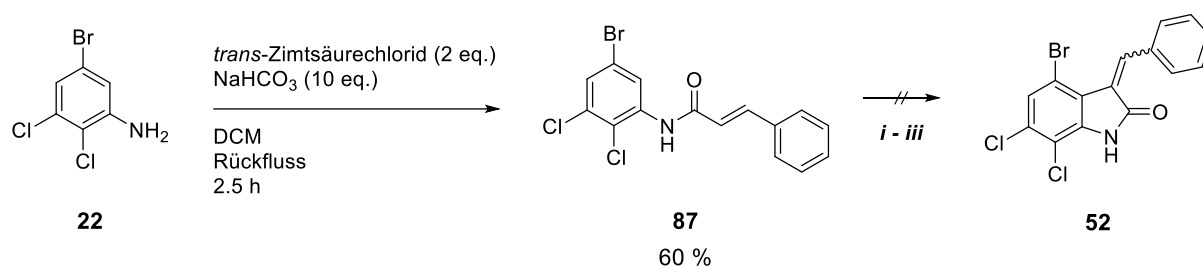


Abb. 107: Versuch zur Synthese von 52 über Palladium-katalysierte aromatische C-H Alkenylierung analog Ueda et al. <sup>[124]</sup>

Exp.	Kat. (eq.)	AgOCOCF <sub>3</sub> (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
i	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.14 eq.)	2.1	Chlorbenzen	100 °C – 120 °C, 2 h	0
ii	Pd(MeCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.07 eq.)	2	Chlorbenzen	90 °C – 120 °C, 11 h	0

Tab. 22: Versuch zur Synthese von 52 über Palladium-katalysierte aromatische C-H Alkenylierung analog Ueda et al. <sup>[124]</sup>

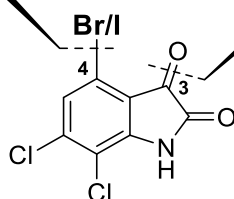
Das anvisierte 3-Arylideneindolin-2-on **52** konnte mit dieser Methode nicht dargestellt werden. Da es unter den in Tab. 22 genannten Reaktionsbedingungen ausschließlich zur Zersetzung kam, wurde diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt.

### 3.2.3.2 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIE II - MODIFIKATIONEN AN POSITION 4 DER INDOLIN-2,3-DIONE 24 BZW. 34

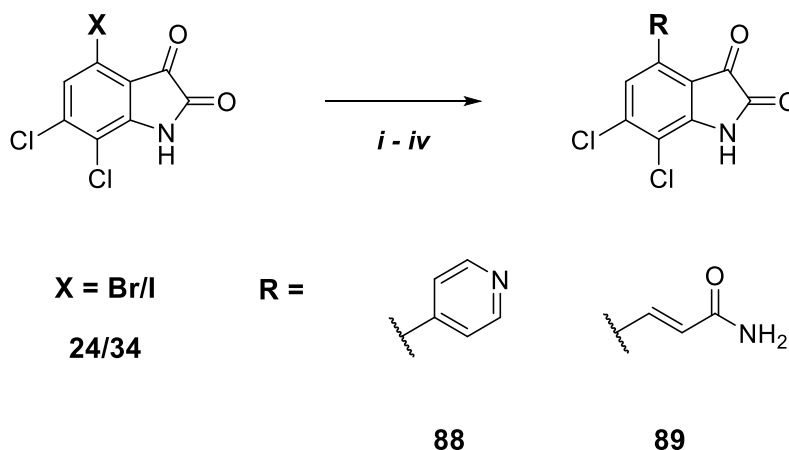
Eine naheliegende Möglichkeit bestand in der Modifikation an C-4 auf der Stufe des Indolin-2,3-dions (vgl. Abb. 19, Abb. 34). Ausgehend von den Indolin-2,3-dionen **24** bzw. **34** sollten Substituenten an Position 4 eingeführt werden, um anschließend den Arylidenrest an Position 3 einzuführen (Abb. 108). Die Carbonylfunktion an Position 3 kann dafür nach erfolgter Wolff-Kishner-Reduktion in einer Knoevenagel-Kondensation mit einem aromatischen Aldehyd umgesetzt oder direkt über Wittig-ähnliche Reaktionen olefiniert werden.

## 1. Kreuzkupplung

## 2. Modifikation der Carbonylfunktion

Abb. 108: Geplante Abfolge für die Modifikation an Position 4 der Indolin-2,3-dione **24** bzw. **34**

Als Substituent an C-4 sollte hier zunächst in einer Suzuki-Reaktion ein Pyridinring eingeführt werden. Die Einführung dieses Restes konnte zuvor ausgehend von den Indolin-2-onen **19** bzw. **35** nur in schlechter Ausbeute bewerkstelligt werden (vgl. Tab. 11). Aufgrund der bei den nun eingesetzten Indolin-2,3-dionen fehlenden CH-Acidität an C-3 wurden in der Erwartung besserer Ergebnisse einige Kreuzkupplungsversuche durchgeführt, die nachfolgend tabellarisch zusammengefasst sind (Tab. 23). Die Durchführung der Kupplungsversuche unter konventionellen Bedingungen führten leider nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **88**. In Versuch *ii* wurden die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt, die zuvor schon bei der Umsetzung des Indolin-2-ons **35** verwendet wurden (Tab. 11: *iv*). Leider konnten auch hier nur ähnlich niedrige Ausbeuten erreicht werden. Neben der Suzuki-Reaktion wurde noch ein Kreuzkupplungsversuch mit Acrylamid nach Heck unternommen, der allerdings auch hier nicht zum anvisierten Produkt führte (Tab. 23: *iv*), so dass diese Syntheseroute rasch wieder aufgegeben wurde.

Abb. 109: Versuche zur Modifikation an Position 4 der Indolin-2,3-dione **24** bzw. **34**

## SYNTHESEN

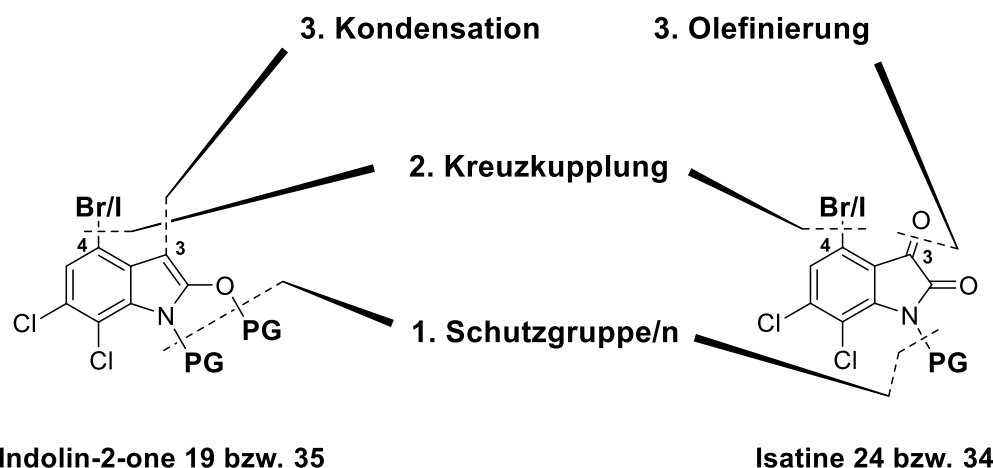
Exp.	X [mmol]	Kat.	4-Pyridin- boronsäure (eq.)	Base	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br: 0.66	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.06 eq.)	1.7	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 eq.)	DME, H <sub>2</sub> O	115 °C, 15 h	0
<i>ii</i>	I: 0.47	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.06 eq.)	1.2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , (4 eq.)	1,4-Dioxan, H <sub>2</sub> O	120 °C, 10 Min.*	<38
<i>iii</i>	I: 0.44	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.04 eq.)	1.2	KOH (8 eq.)	1,4-Dioxan, MeOH	80 °C, 5 h	0
			Acrylamid (eq.)				
<i>iv</i>	Br: 1.04	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.06 eq.)	1	Et <sub>3</sub> N	DMF	120 °C, 20 Min.*	0

Tab. 23: Versuche zur Modifikation an Position 4 der Indolin-2,3-dione **24** bzw. **34** (\* = Kupplung unter Mikrowellenbedingungen)

### 3.2.3.3 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIE III - MODIFIKATIONEN AN C-4 UNTER VERWENDUNG VON SCHUTZGRUPPENCHEMIE

#### 3.2.3.3.1 SYNTHESEPLANUNG UND –AUSBLICK

Das Problem der CH-Acidität an C-3 der Indolin-2-one ließe sich mit der Einführung von geeigneten Schutzgruppen beseitigen. Dadurch ließe sich verhindern, dass es zur Bildung eines Carbanions kommt. Auf der Stufe der Indolin-2-one **19** bzw. **35** sollte dies durch Bildung einer geschützten Enolform der Carbonylgruppe erfolgen, zugleich sollte auch die NH-acide Funktion geschützt werden, um eine mögliche Störung durch diese bei den darauffolgenden Kreuzkupplungsreaktionen von vornherein auszuschließen. Bei den Indolin-2,3-dionen **24** bzw. **34** ist die acide Funktion an C-3 bereits durch die vorhandene Carbonylgruppe ausgeschaltet, so dass nur noch der Stickstoff geschützt werden muss (Abb. 110).



**Abb. 110: Position der einzuführenden Schutzgruppen und weitere geplante Modifikationen an den Indolin-2-onen 19 bzw. 35 bzw. den Indolin-2,3-dionen 24 bzw. 34**

Nachdem diese Positionen (C-3, N-1) erst einmal funktionalisiert wurden, sollten im zweiten Schritt verschiedene Kreuzkupplungen an C-4 durchgeführt werden. Im dritten und finalen Schritt sollten Arylidenreste an C-3 entweder mit verschiedenen aromatischen Aldehyden über eine Kondensationsreaktion (Knoevenagel-Reaktion) oder (bei den Indolin-2,3-dionen) mit Benzyl-Wittig-Reagenzien o.ä. über eine Olefinierungsreaktion eingeführt werden (Abb. 110). Im Idealfall lassen sich die verschiedenen Schutzgruppen direkt im Anschluss an die Kreuzkupplungsreaktionen abspalten, so dass eine gesonderte Entschützung im Anschluss entbehrlich wird. Die Boc- Schutzgruppe lässt sich nicht nur unter sauren Bedingungen abspalten, sondern auch im Basischen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  <sup>[125]</sup> oder mit  $\text{KO}^t\text{Bu}$  <sup>[126]</sup> und sogar im neutralen Milieu <sup>[127,128]</sup>. Die genannten Basen findet man u.a. bei der Suzuki- bzw. Buchwald-Hartwig-Reaktion vor, so dass man in einem One-Pot-Verfahren verschiedene Reste **R** anbringen und die *tert*-Butyloxycarbonylfunktion entfernen könnte (Abb. 111: **A, B**). Die SEM-Gruppe wird standardmäßig mit Fluoridionen entfernt <sup>[126,129]</sup>. Führt man eine Kreuzkupplungsreaktion aus, in der Fluoridionen als Base verwendet werden, könnte man im Anschluss die Schutzgruppe entfernen. Bei der Suzuki-Reaktion werden oft Carbonate, Phosphate, Hydroxide oder Alkoxide als (wässrige) Lösung oder in suspendierter Form eingesetzt <sup>[45]</sup>. Variationen davon verwenden Kaliumfluorid oder andere Fluoridquellen anstelle der o.g. Basen <sup>[130–132]</sup> und konnten damit gute bis sehr gute Ausbeuten erreichen. Kabalka et al. publizierten 1999 eine Methode für lösungsmittelfreie Suzuki-Reaktionen mit Pd und  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  <sup>[133]</sup>. Unter diesen Bedingungen wäre es denkbar die freigesetzte Methylenfunktion sogleich durch das basische  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  zu deprotonieren und direkt im Anschluss eine Kondensation mit einem aromatischen Aldehyd durchzuführen <sup>[134–136]</sup> (Abb. 111: **C**). Beim Indolin-2,3-dion ließe sich nach erfolgter Kupplung und Entschützung eine fluoridvermittelte Olefinierung nach Nader et al. <sup>[137]</sup> durchführen (Abb. 111: **D**). Die beschriebenen One-Pot-

## SYNTHESEN

Verfahren können nur dann erfolgreich ablaufen, wenn die Kupplungsreaktion schneller abläuft als die Entschützung durch die gleichen Reagenzien.

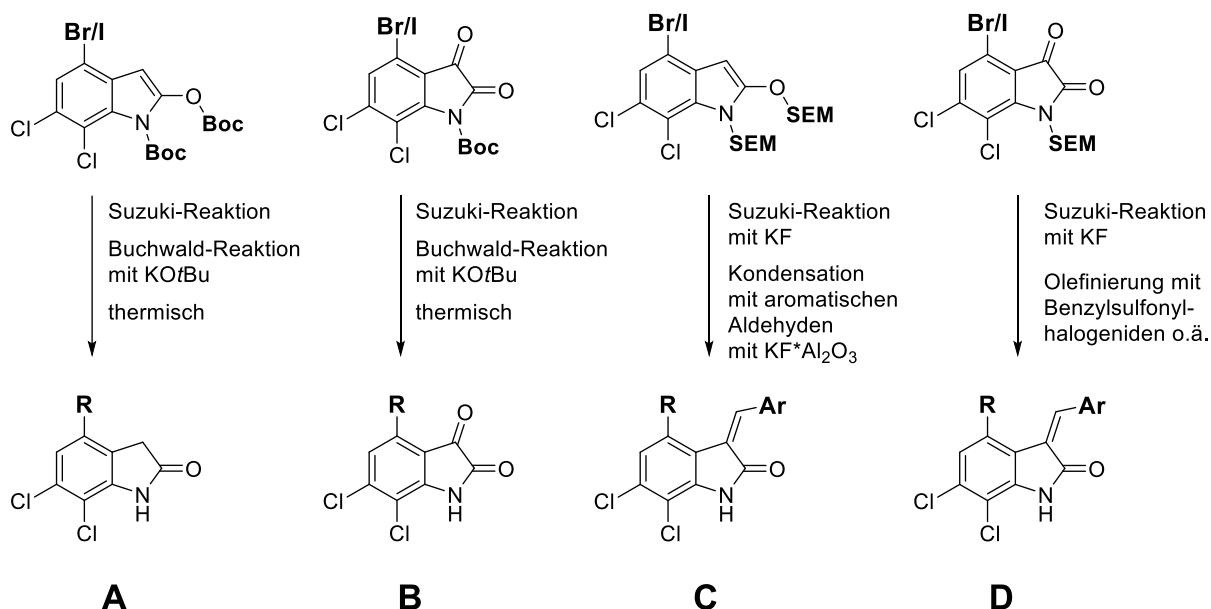
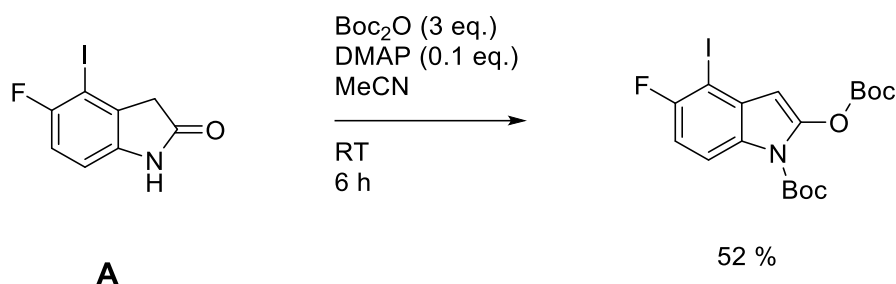


Abb. 111: Mögliche Reaktionen nach erfolgreicher Einführung der Schutzgruppe mit darauf folgender Entfernung derselben

Durch die Verwendung von Schutzgruppen verlängert sich die Synthese im Gesamten um zwei Schritte: Einführung und Entfernung der Schutzgruppe. Aus diesem Grund sollte sowohl die Schützung, als auch die Entschützung möglichst quantitativ erfolgen. Eine etablierte Schutzgruppe ist die Boc-Gruppe, für die auch in der Indolchemie eine Vielzahl an Vorschriften vorhanden ist <sup>[126]</sup>. Die Suche nach einem Versuchsprotokoll speziell für Indolin-2-one ergab zum damaligen Zeitpunkt allerdings nur einen Treffer. Liu et al. <sup>[138]</sup> konnten in nur mäßiger Ausbeute 5-Fluor-4-iodindolin-2-on sowohl am Stickstoff, als auch am Sauerstoff mit einer *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe versehen (Abb. 112). Diese Maßnahme war für eine anschließende Sonogashira-Reaktion notwendig, da mit dem ungeschützten Indolin-2-on **A** (Abb. 112) nur Spuren des gewünschten Kupplungsprodukts zu finden waren.

Abb. 112: Doppelt geschütztes Indolin-2-on nach Liu et al. <sup>[138]</sup>

### 3.2.3.3.2 VERSUCHE ZUR EINFÜHRUNG DIVERSE SCHUTZGRUPPEN

In Anlehnung an die Methode von Liu wurde versucht 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) bzw. das Iod-Analogon **35** in die doppelt geschützten Derivate **90** bzw. **92** zu überführen. Leider gelang es weder unter konventionellen Methoden noch unter Mikrowellenbedingungen die anvisierten Verbindungen darzustellen (Tab. 24: **i – iii**). Ebenso erfolglos verlief der eigens ersonnene Versuch der Acetylierung des Sauerstoffs und des Stickstoffs (Abb. 113, **94**) in Gegenwart von DMAP und Triethylamin (Tab. 24: **iv**). Einer Publikation von Jha et al. <sup>[139]</sup> nach erhält man bei der Umsetzung verschiedener Indolin-2-one mit Acetanhydrid einfach-, zweifach oder dreifach acetylierte Produkte. Im Falle der zweifachen Acetylierung befindet sich eine Acetylgruppe am Sauerstoff und die zweite an Position 3, so dass dieser Syntheseweg verlassen wurde. Als eine weitere Möglichkeit, sowohl die CH- als auch die NH-acide Position in den Indolin-2-onen **19** und **35** mit einer Schutzgruppe zu versehen bot sich SEM-Cl an. Die 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylfunktion sollte nach einem eigens entworfenen Protokoll am Stickstoff und Sauerstoff der Indolin-2-one **19** und **35** eingeführt werden (Tab. 24: **v – vi**). Dazu wurde die Brom-Verbindung **19** unter Eiskühlung in 1,4-Dioxan suspendiert und mit LiHMDS versetzt. Die rasche Farbänderung ins Violette deutete auf eine erfolgreiche Deprotonierung hin. Nachdem das gesamte Reaktionsgemisch homogen aussah, wurde SEM-Cl hinzugetropft, worauf ein Farbumschlag ins Braune auftrat. Das gewünschte Produkt **91** bzw. **92** konnte leider auch hier nicht isoliert werden (Tab. 24: **v**). Auch die Wiederholung des Experiments unter veränderten Bedingungen führte nicht zum Erfolg (Tab. 24: **vi**). Ebenso erfolglos verliefen die Versuche die SEM-Schutzgruppe beim Iodindolin-2-on **35** einzuführen, so dass die Synthese nicht mehr weiterverfolgt wurde (Tab. 24: **vii – ix**).

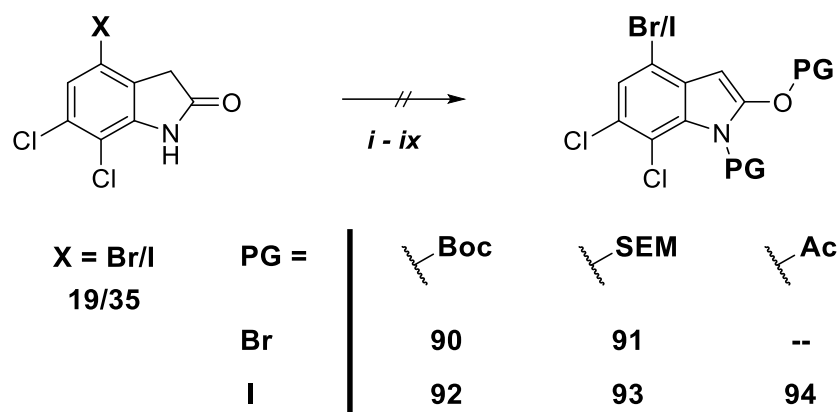


Abb. 113: Versuche zur Einführung von Schutzgruppen auf der Stufe der Indolin-2-one 19 bzw. 35

Exp.	X	PG	Reagenz (eq.)	LM	Kat.	Base	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	Boc	Boc <sub>2</sub> O (3 eq.)	1,4-Dioxan	DMAP (0.1 eq.)	--	RT, 96 h	0
<i>ii</i>	I	Boc	Boc <sub>2</sub> O (5 eq.)	THF	DMAP (0.1 eq.)	--	70 °C, 25 Min.*	0
<i>iii</i>	I	Boc	Boc <sub>2</sub> O (5 eq.)	THF	DMAP (0.1 eq.)	Et <sub>3</sub> N (5 eq.)	70 °C, 25 Min.*	0
<i>iv</i>	I	Ac	Ac <sub>2</sub> O	Ac <sub>2</sub> O	DMAP (0.1 eq.)	Et <sub>3</sub> N (10 eq.)	80 °C, 62 h	0
<i>v</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	1,4-Dioxan	--	LiHMDS (2.1 eq.)	0 → RT °C, >48 h	0
<i>vi</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	--	LiHMDS (2.1 eq.)	- 78 °C → RT, 18 h	0
<i>vii</i>	I	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	--	Et <sub>3</sub> N (4 eq.)	100 °C, 10 Min.*	0
<i>viii</i>	I	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	--	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	100 °C, 10 Min.*	0
<i>ix</i>	I	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	1,4-Dioxan	--	Et <sub>3</sub> N (4 eq.)	100 °C, 10 Min.*	0

Tab. 24: Versuche zur Einführung diverser Schutzgruppen an den Indolin-2-onen 19 bzw. 35 (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

Da auf der Stufe der Indolin-2-one **19** bzw. **35** die Einführung der Boc-Schutzgruppe erfolglos war, wurde der Versuch unternommen auf einer früheren Synthesestufe zu funktionalisieren, nämlich auf der Stufe des Indolin-2,3-dions (Abb. 110, Abb. 114). Dazu wurde das Iodindolin-



## SYNTHESEN

2,3-dion **34** zusammen mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat und Natriumcarbonat unter Mikrowellenbedingungen umgesetzt. Auch hier war es nicht möglich, das gewünschte Produkt **95** darzustellen. 81 % des verwendeten Edukts konnten zurückerhalten werden (Tab. 25: *i*).

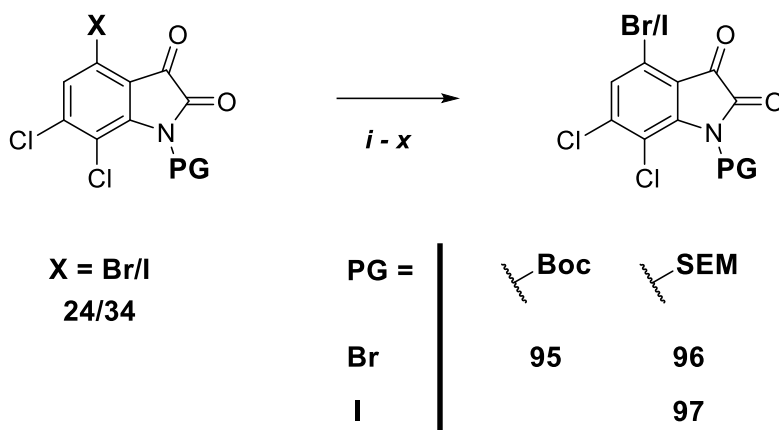


Abb. 114: Versuche zur Einführung von Schutzgruppen auf der Stufe der Indolin-2,3-dione **24** bzw. **34**

Die Einführung einer Schutzgruppe auf der Stufe der Indolin-2,3-dione gelang letztendlich durch Umsetzung mit SEM-Cl. Deshalb wurden keine weiteren Versuche mit Boc-Anhydrid durchgeführt. Unter Mikrowellenbedingungen wurde das trihalogenierte Indolin-2,3-dion **24** in THF in Anwesenheit von Et<sub>3</sub>N mit SEM-Cl umgesetzt (Tab. 25: *ii*). Die Durchführung unter konventionellen Bedingungen brachte immerhin schon eine mäßige Ausbeute von 58 % (Tab. 25: *viii*). Eine Verbesserung der Ausbeute konnte weder durch eine Änderung der Eduktkonzentration (0.1 M auf 0.4 M), noch durch eine Erhöhung der Temperatur oder Verlängerung der Reaktionszeit (Tab. 25: *iii*, *iv*, *vi*) erreicht werden. Diese blieb im Bereich von ca. 50 %. Wurden die Indolin-2,3-dione **24** bzw. **34** jedoch ein bis zwei Minuten mit Et<sub>3</sub>N bei RT gerührt und das Gemisch nach Zugabe von SEM-Cl unter Mikrowellenbedingungen erhitzt, so verbesserte sich die Ausbeute von **96** bzw. **97** auf bis zu 87 %. Zusätzlich konnten durch die Verwendung von Toluol an Stelle von THF bessere Ergebnisse erreicht werden (Tab. 25: *v*, *x*).

Exp.	X	PG	Reagenz (eq.)	LM	Base	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	I	Boc	Boc <sub>2</sub> O (2.5 eq.)	THF	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (9 eq.)	70 °C, 30 Min.*	<b>0</b>
<i>ii</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 10 Min.*	<b>38 – 78</b>

<i>iii</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	100 °C, 10 Min.*	55
<i>iv</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 20 Min.*	75
<i>v</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	Toluol	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 10 Min.*	65 – 87
<i>vi</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	Toluol	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 20 Min.*	72 – 78
<i>vii</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	Toluol	Et <sub>3</sub> N (4 eq.)	60 °C, 15 Min.*	66
<i>viii</i>	Br	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	Toluol	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 1 h	58
<i>ix</i>	I	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	THF	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 10 Min.*	57
<i>x</i>	I	SEM	SEM-Cl (2.5 eq.)	Toluol	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 10 Min.*	84 – 86

Tab. 25: Versuche zur Einführung diverser Schutzgruppen an den Indolin-2,3-dionen **24** bzw. **34** (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

### 3.2.3.3.3 KREUZKUPPLUNGEN MIT ANSCHLIEßENDER OLEFINIERUNG

Nach der erfolgreichen Einführung der SEM-Schutzgruppe an N-1 auf der Stufe der Indolin-2,3-dione **24** und **34**, konnten Versuche unternommen werden die Position 4 am Grundkörper durch verschiedene Kreuzkupplungsreaktionen zu modifizieren (Abb. 110, Abb. 115).

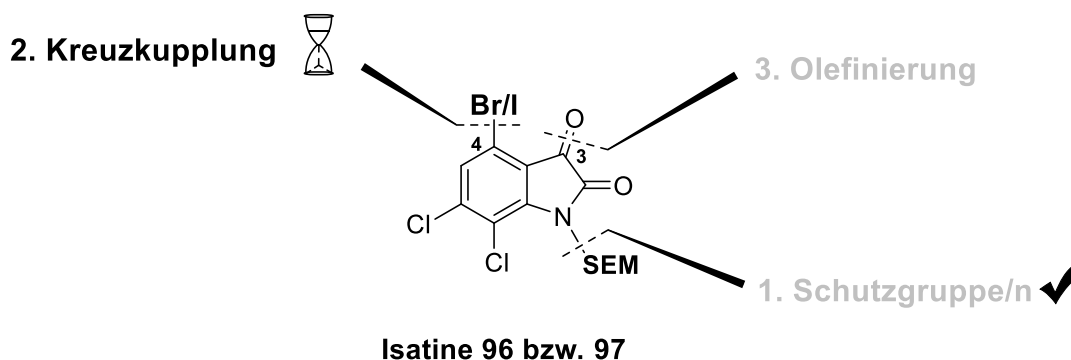


Abb. 115: Nächster geplanter Syntheseschritt

### 3.2.3.3.1 HARTWIG-BUCHWALD-REAKTION

Bis zu diesem Zeitpunkt konnte bei meinen Arbeiten zur Funktionalisierung an C-4 nur die Stille-Reaktion mit guten Ausbeuten überzeugen (S. 59). Mit Hilfe der Hartwig-Buchwald-Reaktion sollten nun die SEM-geschützten Synthesebausteine **96** bzw. **97** an der Position 4 mit einem Ethylendiamin-Substituenten versehen werden (Abb. 117). Da zum damaligen Zeitpunkt keine Synthesevorschrift für Hartwig-Buchwald-Reaktionen an Indolin-2,3-dionen gefunden werden konnte, mussten geeignete Reaktionsparameter eigenständig ermittelt werden. Anhaltspunkte für die Wahl der geeigneten Katalysatoren, Basen, Liganden und Lösungsmittel wurden in den Veröffentlichungen von Buchwald et al. gefunden <sup>[52,97,101]</sup>. Tab. 26 fasst die Ergebnisse der Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion zusammen. Toluol wird v.a. bei der Kupplung von Aryliodiden verwendet (Tab. 26: **ix, x**). Der Vorteil dieses Lösungsmittels besteht darin, dass es das als Begleitprodukt entstehende anorganische Iodidsalz schlecht löst. Im Verlauf der Arbeit wurden mit 1,4-Dioxan jedoch bessere Ergebnisse erzielt, so dass Toluol bei dieser Kreuzkupplungsreaktion keine weitere Anwendung mehr fand. Das Gleiche gilt für das Iodindolin-2,3-dion **97**. Zwar gelten Iodsubstituenten allgemein als reaktiver <sup>[45,64,65]</sup>, dies trifft jedoch bei Aminierungsreaktionen nicht immer zu <sup>[96,140]</sup>, so dass für weitere Kreuzkupplungsversuche nach Hartwig-Buchwald das Bromindolin-2,3-dion **96** verwendet wurde (Tab. 26: **i – viii**). Als Basen wurden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und NaOtBu verwendet <sup>[141]</sup>. Das Alkoxid ermöglicht zwar hohe Reaktionsgeschwindigkeiten, ist aber mit vielen elektrophilen funktionellen Gruppen inkompatibel <sup>[52]</sup> und fand auch wegen der besseren Ergebnisse mit der anorganischen Base nur einmalige Verwendung (Tab. 26: **iii**). Als Pd-Quelle wurden Pd(dba)<sub>2</sub> bzw. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ausgewählt, sie gehören zu den meistgenutzten Katalysatoren bei Aminierungsreaktionen. Diese wurden in Kombination mit XPhos bzw. RuPhos als Liganden eingesetzt. XPhos wurde hier als sehr viel günstigere Alternative zu BrettPhos verwendet. Strukturell unterscheidet sich der XPhos Ligand von BrettPhos durch das Fehlen der zum Phosphorsubstituenten *ortho*- und *meta*-ständigen Methoxyfunktionen (BrettPhos: 156 €/mmol; XPhos: 19 €/mmol; RuPhos: 25 €/mmol; Stand 30.03.2016 Sigma-Aldrich Deutschland) (Abb. 116).

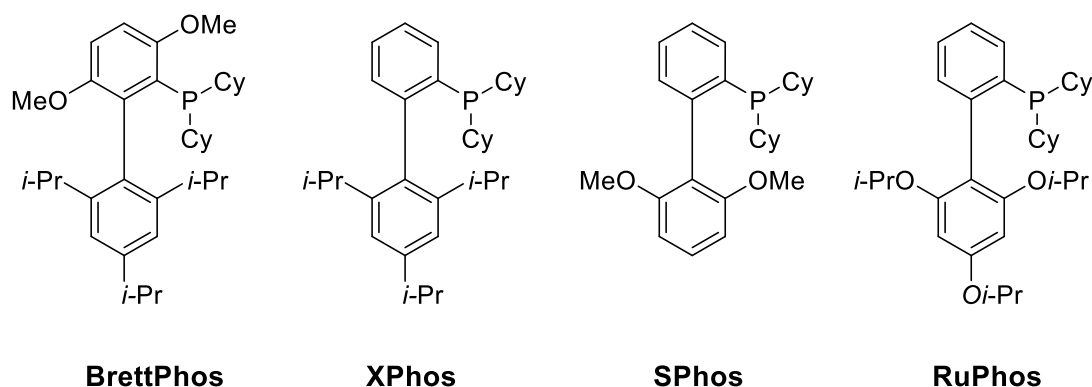


Abb. 116: Liganden für die Hartwig-Buchwald-Reaktion

Diese Methoxygruppen sorgen für eine beschleunigte reduktive Eliminierung<sup>[52]</sup>, was für die Versuche jedoch vernachlässigt wurde. BrettPhos wird v.a. für die C-N-Bindungsknüpfung von primären und RuPhos für die Kupplung von sekundären Alkyl- oder Arylaminen verwendet. Aufgrund der positiven Ergebnisse bei der Stille-Reaktion unter Mikrowellenbedingungen wurden auch hier sämtliche Versuche unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Das beste Ergebnis aus zahlreichen Versuchen konnte mit einer Katalysatorkombination aus Pd(dba)<sub>2</sub>, XPhos und RuPhos erreicht werden (Tab. 26: **vii**). Das Alkylamin **98** konnte in 39 % Ausbeute isoliert werden. Der Versuch, einen *N,N*-Dimethylethylendiamino-Rest an Position 4 einzuführen verlief leider erfolglos und wurde aus zeitlichen Gründen rasch aufgegeben (Tab. 26: **xi**).

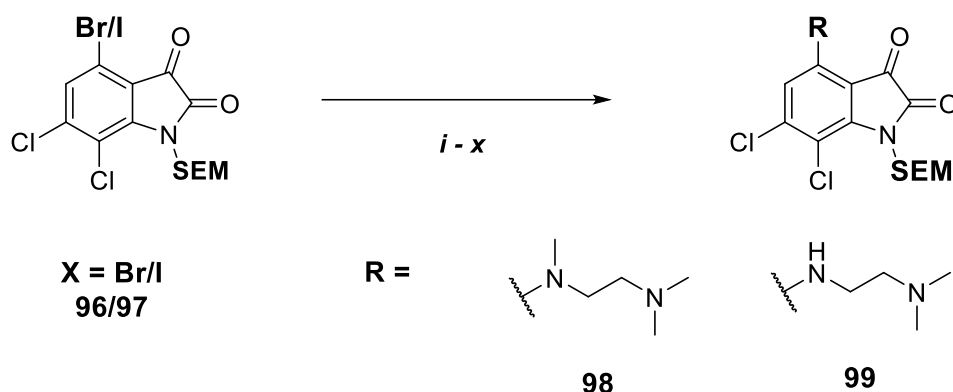


Abb. 117: Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion am SEM-geschützten Indolin-2,3-dion 96 bzw. 97

## SYNTHESEN

Exp.	X	Kat.	<i>N,N,N'</i> -Trimethyl-ethylendiamin (eq.)	LM	Base	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 20 Min.	26
<i>ii</i>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.04 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	100 °C, 20 Min.	20
<i>iii</i>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.04 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	NaOtBu (1.5 eq.)	100 °C, 20 Min.	0
<i>iv</i>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05 eq.), SPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 20 Min.	16
<i>v</i>	Br	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 1 h	31
<i>vi</i>	Br	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05 eq.), RuPhos (0.2 eq.)	1.5	Toluol	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 20 Min.	14
<i>vii</i>	Br	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.), XPhos (0.2 eq.), RuPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.15 eq.)	75 °C, 20 Min.	39
<i>viii</i>	Br	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.), XPhos (0.2 eq.), RuPhos (0.2 eq.)	1	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.15 eq.)	75 °C, 1 h	21
<i>ix</i>	I	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 20 Min.	14
<i>x</i>	I	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.04 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	Toluol	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 20 Min.	0
<b><i>N,N</i>-Dimethyl-ethylendiamin (eq.)</b>							
<i>xi</i>		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.04 eq.), XPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 eq.)	75 °C, 20 Min.	0

Tab. 26: Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion an den Indolin-2,3-dionen 96 bzw. 97 unter Mikrowellenbedingungen

## 3.2.3.3.2 HORNER-WADSWORTH-EMMONS-REAKTION

Mit dem so erhaltenen Kupplungsprodukt **98** konnten nun Versuche unternommen werden, Arylidenreste an Position 3 einzuführen (Abb. 118). Auf der Stufe des Indolin-2,3-dions **98** ist es nun aber nicht mehr möglich, eine Kondensationsreaktion mit aromatischen Aldehyden durchzuführen, wie es ursprünglich geplant war (Abb. 54).

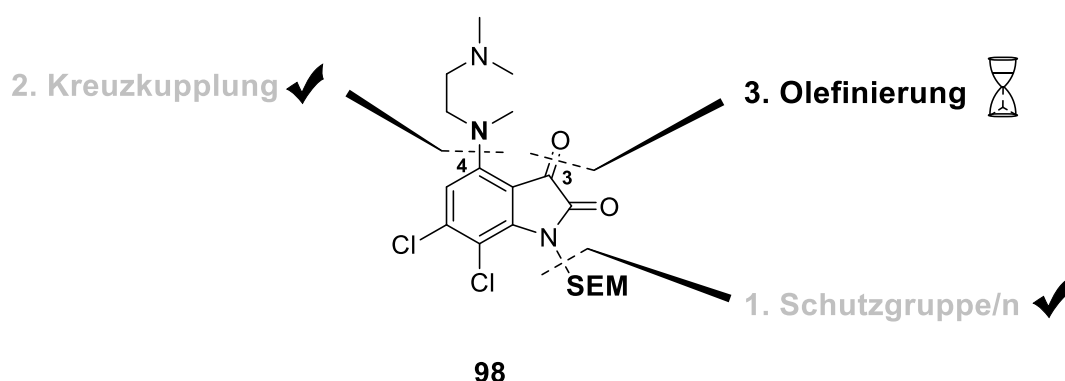


Abb. 118: Geplante Olefinierung zur Einführung des Arylidenrestes an Position 3 des Amins **98**

Die Funktionalisierung sollte nun über geeignete Olefinierungsreaktionen erfolgen. Einen möglichen Zugang zum anvisierten Produkt **101** stellt hier die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion dar. Diese Variante der Wittig-Reaktion wurde aus mehreren Gründen bevorzugt. Die intermediären Phosphonatcarbanionen sind nucleophiler als die Phosphor-Ylide der klassischen Wittig-Reaktion. Sie sind reaktiver gegenüber Aldehyden bzw. Ketonen und stabiler als ihre Phosponium-Analoga. Zudem sind die als Begleitprodukte bei der Reaktion entstehenden Alkylphosphate wasserlöslich und lassen sich bei einer wässrigen Aufarbeitung leicht abtrennen <sup>[142]</sup>. Für den glatten Verlauf der Olefinierungsreaktion ist die Anwesenheit einer elektronenziehenden Gruppe am Kohlenstoff in  $\alpha$ -Position zum Phosphoratom notwendig, die in der Lage ist, das Carbanion zu stabilisieren. Diethyl-4-nitrobenzylphosphonat, mit dem der anvisierte 4-Nitrobenzyliden-Seitenarm am Indolin-2-on eingeführt werden sollte, erfüllt diese Bedingung. Fehlt solch eine funktionelle Gruppe, so bleibt die Reaktion auf der Stufe des Betains **A** stehen und geht nicht mehr weiter zum gewünschten Olefin <sup>[142]</sup> (Abb. 119).

## SYNTHESEN

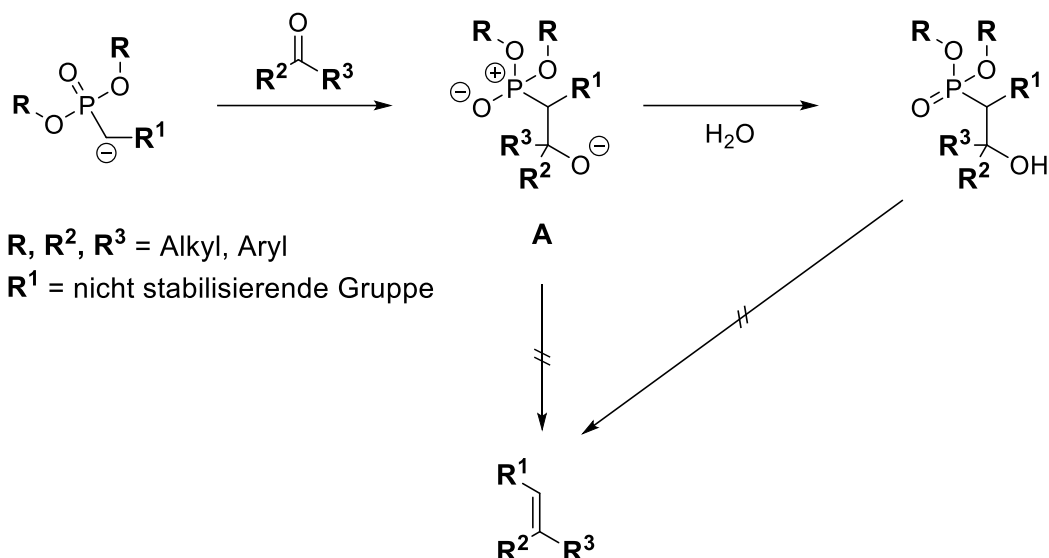
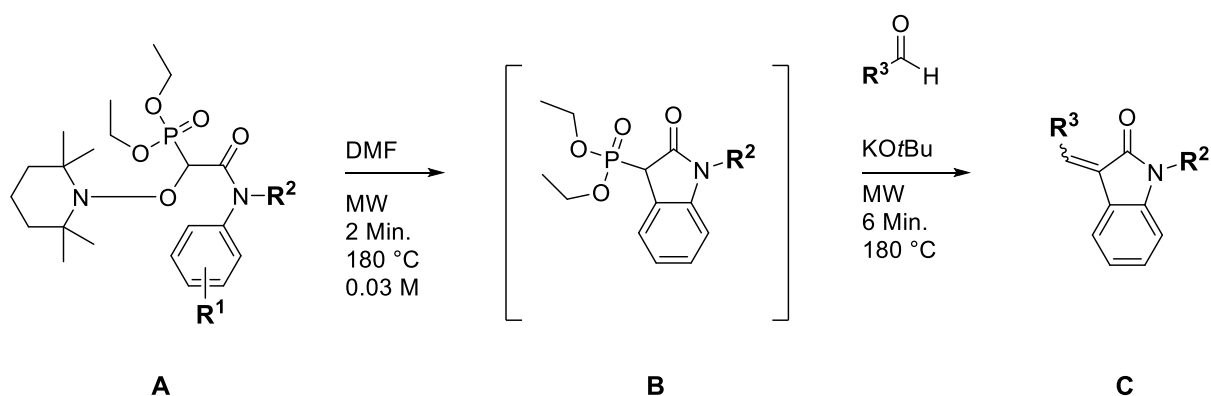


Abb. 119: Auswirkung einer nicht stabilisierenden funktionellen Gruppe bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion nach Boutagy et al. <sup>[142]</sup>

Da auch hier keine geeignete Versuchsvorschrift für *N*-geschützte Indolin-2,3-dione zur Verfügung stand, mussten die geeigneten Reaktionsparameter empirisch ermittelt werden. Studer et al. <sup>[143]</sup> gelang eine Olefinierung nach Horner-Wadsworth-Emmons unter Mikrowellenbedingungen. Sie gingen hierbei aber von grundsätzlich anderen Synthesebausteinen aus. Aus der Indolin-2-on-Vorstufe **A** stellten sie das Phosphonat **B** her, das mit einem aromatischen Aldehyd unter Mikrowellenbedingungen zum Arylidenindolinon **C** reagierte (Abb. 120).



$R^1 = \text{OMe oder H}$   
 $R^2 = \text{Me, Tos, Bn, H}$   
 $R^3 = \text{ArylCHO}$

Abb. 120: One-Pot-Verfahren zur Synthese von Arylidenindolin-2-onen nach Studer et al. <sup>[143]</sup>

Die Versuche führten sie in DMF durch. Nach Boutagy et al. <sup>[142]</sup> kann bei Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen die Polarität des Lösungsmittels in einem breiten Bereich variiert werden. Für Umsetzung mit Diethyl-4-nitrobenzylphosphonat und dem Indolin-2,3-dion **98** wurde Toluol verwendet. Dadurch sollte das bei der Reaktion gebildete Alkylphosphat aus der Reaktionslösung ausgefällt und somit eine Gleichgewichtsverschiebung induziert werden. Das Phosphonat wurde zunächst mit NaH in Toluol suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch färbte sich sofort rot, was auf die erfolgreiche Deprotonierung und somit das resonanzstabilisierte Anion **100** schließen lässt. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung des Indolin-2,3-dions **98** in Toluol getropft. Das gewünschte Produkt **101** konnte jedoch nicht isoliert werden. Wurde das Gemisch nur kurz erhitzt (Tab. 27) und anschließend bei Raumtemperatur gerührt, konnten sowohl Phosphonat als auch das Indolin-2,3-dion **98** vollständig zurückgewonnen werden. Bei längerem Erhitzen (*ii*) wurde nur das Phosphonat unzersetzt wiedererhalten. Die Durchführung in einem polaren Solvens wie 1,4-Dioxan unter Mikrowellenbedingungen sollte den nucleophilen Angriff und die Bildung des Betains unterstützen. Auch hier konnte das anvisierte Olefinierungsprodukt nicht erhalten werden. Unter den Reaktionsbedingungen wurde stattdessen die SEM-Schutzgruppe abgespalten und das Alkylaminoindolin-2,3-dion **102** erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deutlich das Fehlen der typischen Signale der SEM-Gruppe zu sehen (Abb. 122).



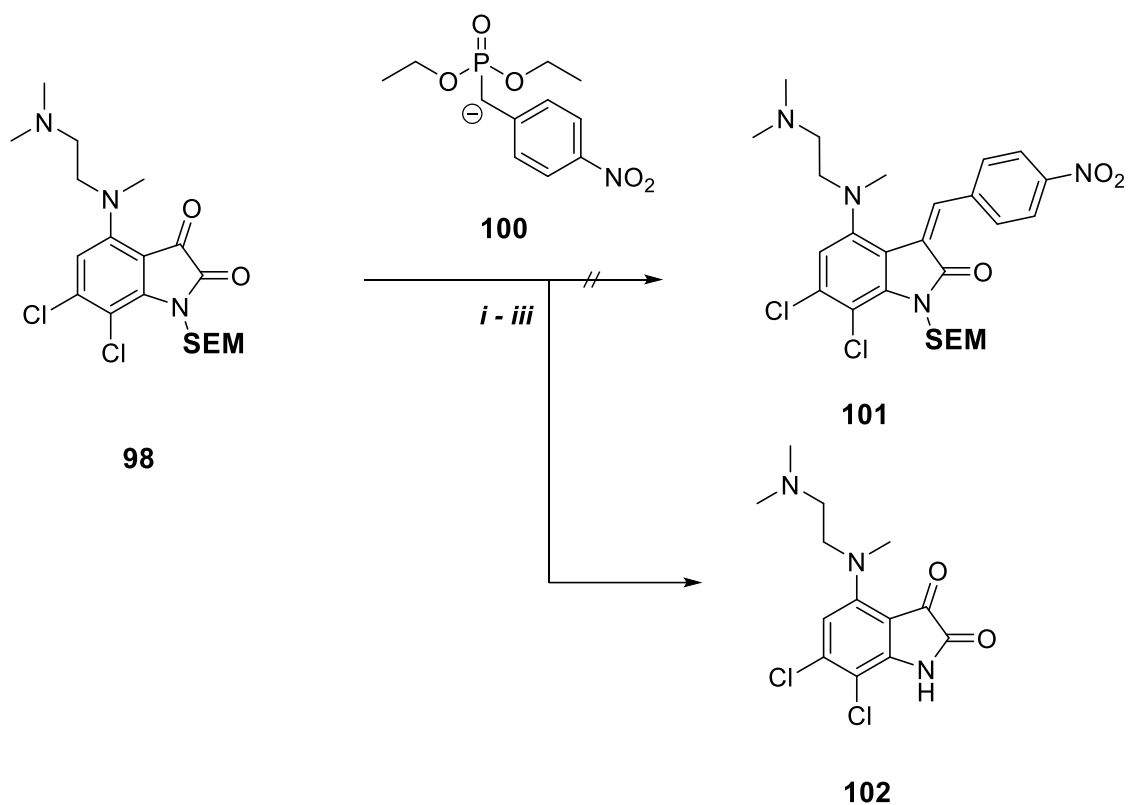


Abb. 121: Versuche zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit dem Indolin-2,3-dion **98** und Nebenprodukt **102**

Exp.	Diethyl-4-nitrobenzylphosphonat (eq.)	Base	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	1.58	NaH (1.8 eq.)	Toluol	100 °C, 1.5 h → RT >10	<b>0</b>
<i>ii</i>	1.44	NaH (1.56 eq.)	Toluol	100 °C, 6 h	<b>0</b>
<i>iii</i>	1.46	KOt-Bu (1.58 eq.)	1,4-Dioxan	120 °C, 20 Min.*	<b>0</b>

Tab. 27: Versuche zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion am Amin **98** (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

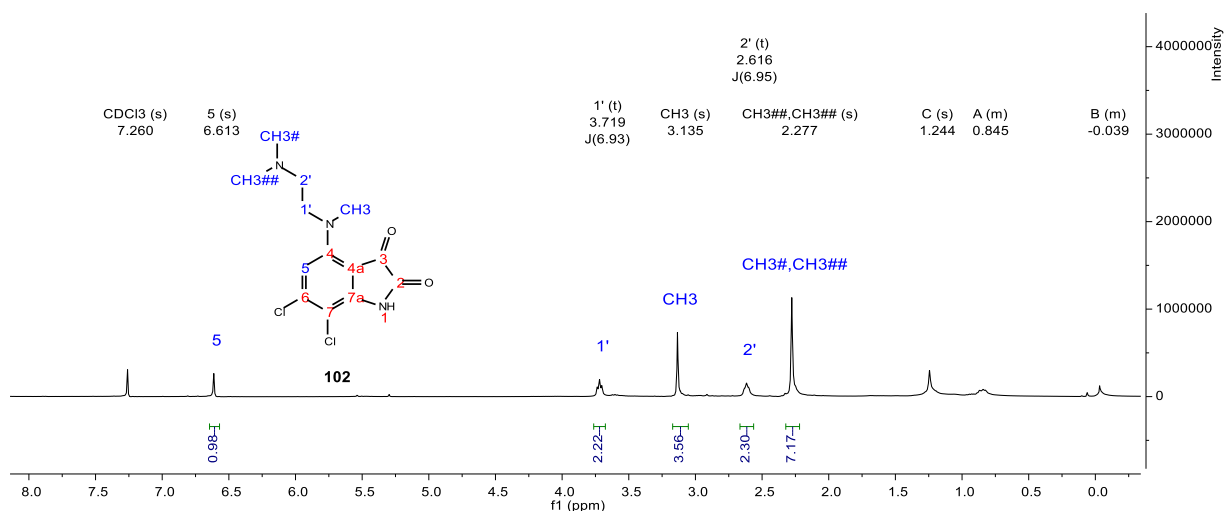


Abb. 122: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): Nebenprodukt 102 bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

### 3.2.3.3.3 PETERSON-OLEFINIERUNG

Als Alternative zur gescheiterten Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion wurde eine Peterson-Olefinierung versucht. Dabei handelt es sich um eine weitere Variante der Wittig-Reaktion basierend auf Organosilanverbindungen [65]. Im Vergleich zu den Wittig-Yliden weisen diese aber eine höhere Reaktivität gegenüber Ketonen und Aldehyden auf [144]. Dabei werden  $\alpha$ -Silylcarbanionen mit Aldehyden bzw. Ketonen zum  $\beta$ -Hydroxyalkylsilan **A** bzw. **A'** umgesetzt. Die gewünschte Konfiguration des Olefins (**B** bzw. **B'**) lässt sich ausgehend vom  $\beta$ -Hydroxysilan **A** bzw. **A'** über die Art der weiteren Umsetzung steuern (Abb. 123). Strekowski et al. berichten zudem von erhöhter *Z*-Selektivität bei der Verwendung von sterisch anspruchsvollen Silanen [145]. Das bei der Reaktion als Begleitprodukt entstehende Disiloxan (R<sub>3</sub>SiOSiR<sub>3</sub>) ist zudem flüchtig und kann somit leicht im Vakuum entfernt werden [146].

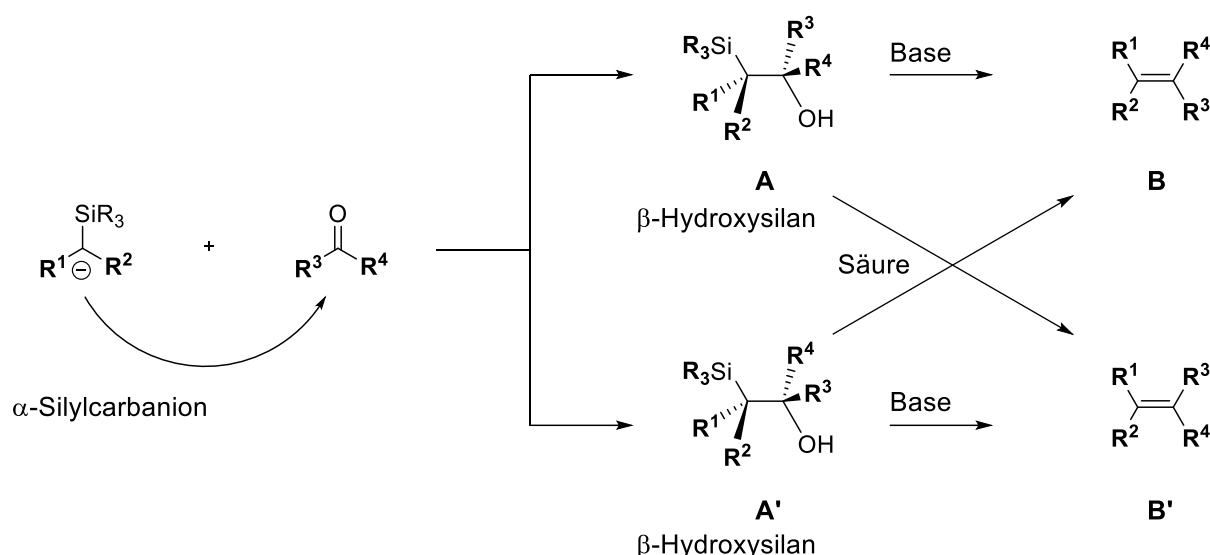
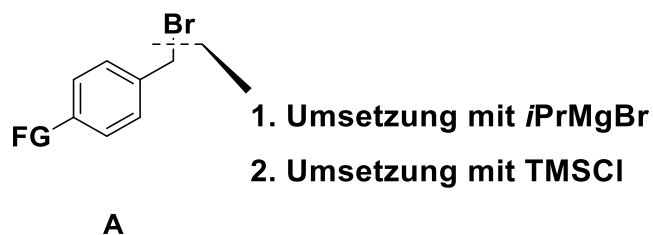


Abb. 123: Schematische Übersicht der Peterson-Olefinierung

### 3.2.3.3.3.1 SYNTHESE VON TRIMETHYLBENZYLSILAN

Da der benötigte Synthesebaustein **A** (Abb. 124) mit Ausnahme von Benzyltrimethylsilan kommerziell nicht erhältlich war, musste dieser selbst hergestellt werden. Der 3-Aryliden-Seitenarm sollte über das entsprechende Trialkylbenzylsilan **105** bzw. **106** mit Hilfe einer Peterson-Reaktion eingeführt werden. Das Silan sollte aus den entsprechenden Benzylhalogeniden **103** bzw. **104** nach vorherigem Halogen-Metall-Austausch hergestellt werden. In der Erwartung, das Metallorganyl durch Trimethylsilylchlorid abfangen zu können, wurden die möglichen Reaktionen von Alkylgrignard-Verbindungen mit Nitroaromaten <sup>[147–149]</sup> in Kauf genommen. Für die Darstellung der Benzylgrignard-Verbindungen gab es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Der klassische Weg führt über die Umsetzung des Benzylhalogenids mit metallischem Magnesium zum gewünschten Metallorganyl <sup>[150]</sup>. Eine Alternative hierzu bot sich mit dem kommerziell erhältlichen *i*PrMgBr an. Die Idee dahinter war ein Metall-Halogen-Austausch. Normalerweise wird *i*PrMgBr bzw. *i*PrMgCl für Austauschreaktionen an Halogenaromaten oder -alkenen verwendet <sup>[151]</sup>. In diesem Fall sollte *i*PrMgBr mit dem Benzylhalogenid zur Benzylgrignard-Verbindung und anschließend mit TMSCl zum anvisierten Produkt umgesetzt werden. In der Erwartung, die stabilere (weniger basische) Grignardverbindung <sup>[84]</sup> zu generieren, wurden mehrere Versuche durchgeführt (Abb. 125, Tab. 28).



FG = Funktionelle Gruppe oder H

Abb. 124: Geplante Synthese von Trimethyl(4-nitrobenzyl)silan

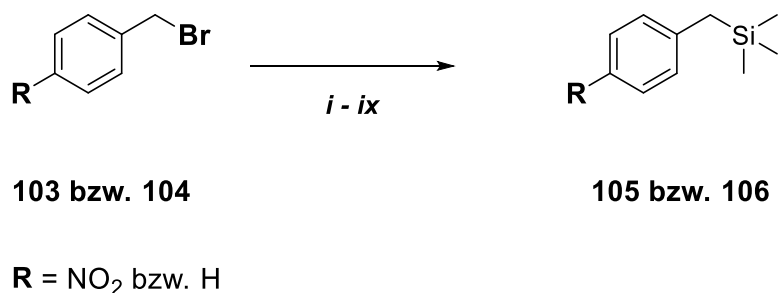


Abb. 125: Versuche zur Synthese von Benzyltrimethylsilanen

Exp.	R	Metallierungsreagenz	TMSCl (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	NO <sub>2</sub>	<i>i</i> PrMgBr (1 eq.)	1.1	THF, Pentan	- 80 °C → RT, 48 h	0
<i>ii</i>	H	Mg (10 eq.)	1	THF	RT, 1.5 h	28
<i>iii</i>	H	Mg (1 eq.)	1.4	THF	-15 °C → RT, 100 h	19
<i>iv</i>	H	<i>t</i> BuLi (2 eq.)	1.3	THF	- 80 °C → RT, 42 h	0
<i>v</i>	H	<i>i</i> PrMgCl•LiCl (1.05 eq.)	1.1	THF	- 15 °C → RT, > 10 h	0
<i>vi</i>	H	<i>i</i> PrMgCl•LiCl (2 eq.)	2.2	THF	- 15 °C → RT, 20 h	0
<i>vii</i>	H	<i>i</i> PrMgCl•LiCl (2 eq.)	2.2	THF	- 40 °C → RT, 20 h	< 24
<i>viii</i>	H	<i>i</i> PrMgBr (1.9 eq.)	2.2	THF	- 15 °C → RT, 20 h	0
<i>ix</i>	H	<i>i</i> PrMgBr (1.9 eq.)	2.2	THF	- 40 °C → RT, 20 h	< 26

Tab. 28: Versuche zur Synthese der Benzylsilane 105 bzw. 106

## SYNTHESEN

Die Versuche mit dem Magnesium-Halogen-Austausch, in denen  $i\text{PrMgBr}$  bzw.  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  verwendet wurden, führten oft nicht zum gewünschten Produkt. Nur bei tieferen Temperaturen von  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Tab. 28: **vii**, **ix**) gelang die Darstellung des anvisierten Silans **106**. Dieses konnte aber nicht analysenrein isoliert werden. Die Synthese nach Muzart et al. mit Mg lieferte Benzyltrimethylsilan entgegen Literaturangaben (Lit.: 92 %) nur in 19 %iger Ausbeute<sup>[152]</sup> (Tab. 28: **iii**). Das beste Ergebnis mit 28 % (Tab. 28: **ii**) wurde schließlich mit einer eigenen Vorschrift erreicht (Tab. 28: **ii**).

### 3.2.3.3.3.2 VERSUCHE ZUR OLEFINIERUNG DES INDOLIN-2,3-DIONS **98**

Mit dem Baustein **106** sollte zunächst die Durchführbarkeit der Olefinierung nach Peterson überprüft werden. Hierfür wurden zwei Versuche durchgeführt (Abb. 126, Tab. 29). Weder unter konventionellen (Tab. 29: **i**), noch unter Mikrowellenbedingungen (Tab. 29: **ii**) konnte das anvisierte Produkt **107** dargestellt werden. In Versuch **i** konnte das Edukt komplett und in **ii** z.T. zurückgewonnen werden (vgl. S. 100).

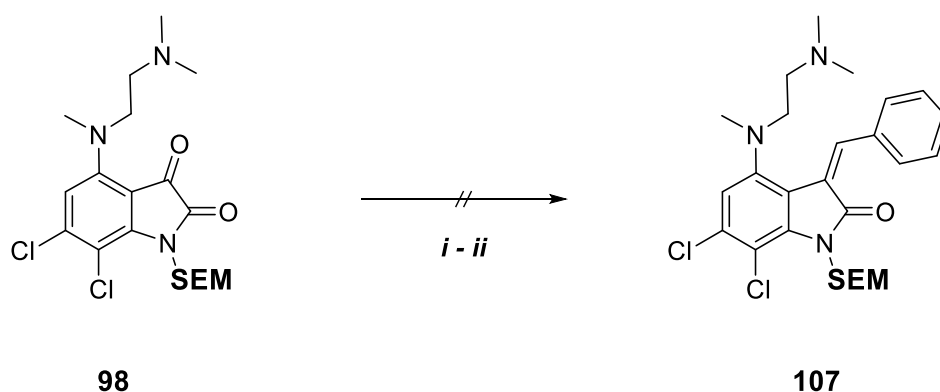


Abb. 126: Versuche zur Peterson-Olefinierung

Exp.	Benzyl-trimethylsilan (eq.)	LDA	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	1	1	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 65 h	0
<i>ii</i>	1	1	THF	$0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT} \rightarrow 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h*	0

Tab. 29: Versuche zur Peterson-Olefinierung des Indolin-2,3-dions **98** (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

## SYNTHESEN

Weder bei der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion noch bei der Peterson-Olefinierung wurden Hinweise auf die Bildung eines Intermediats gefunden. Bei der Peterson-Reaktion stellt die Addition des  $\alpha$ -Silylcarbanions an die Carbonylverbindung zum  $\beta$ -Hydroxysilan einen irreversiblen Schritt dar <sup>[145,146]</sup>. Es konnte jedoch weder das Olefin, noch das Zwischenprodukt gefunden werden, so dass vermutlich die nucleophile Addition an die Carbonylverbindung gar nicht erst stattfindet bzw. unterbunden wird (Abb. 127).

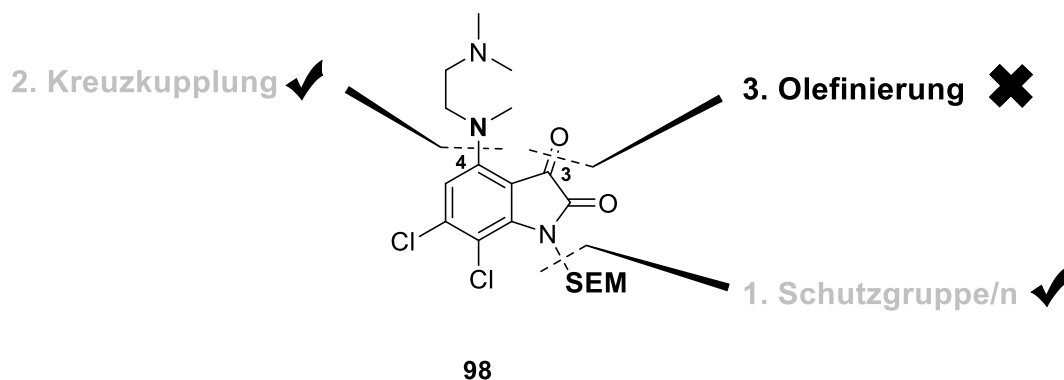


Abb. 127: Erfolgreiche Olefinierung auf der Stufe des Amins **98**

Betrachtet man das Edukt **98**, so lässt sich eine vinyloge Amidstruktur erkennen, die womöglich aufgrund ihrer Resonanz die Addition des Nucleophils unterbindet (Abb. 128). Dies führte zu dem Entschluss, die Abfolge der Reaktionsschritte zu ändern.

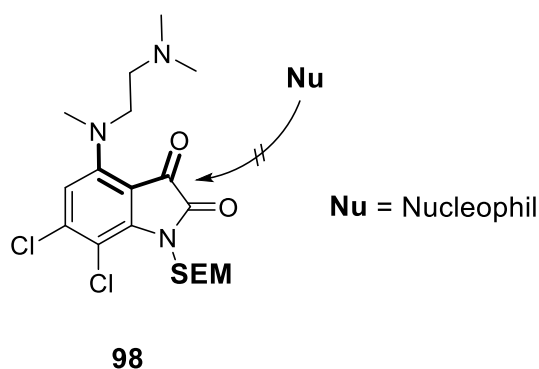


Abb. 128: Amid-ähnliche Resonanz als mögliche Erklärung für die erfolglose Olefinierung auf der Stufe des Amins **98**

### 3.2.3.4 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIE IV - OLEFINIERUNG DER INDOLIN-2,3-DIONE **24** BZW. **34** UND ANSCHLIEßENDE KREUZKUPPLUNG

Mit der erfolgreichen Einführung der SEM-Schutzgruppe an den Indolin-2,3-dionen **24** bzw. **34** konnten auch Versuche unternommen, diese Intermediate mit Hilfe der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion in entsprechende 3-Arylidenindolin-2-one zu überführen, um diese dann im Anschluss einer Kreuzkupplungsreaktion an C-4 zu unterziehen (Abb. 129).

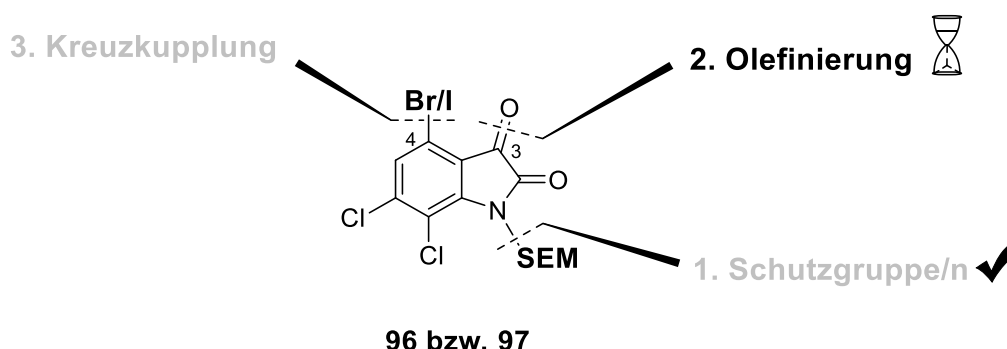


Abb. 129: Geplante Syntheseschritte zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion an den Indolin-2,3-dionen **96 bzw. 97**

Verlief diese Olefinierung auf der Stufe des 4-Aminoindolin-2,3-dions **98** noch erfolglos (S. 100), so konnte die Darstellung des gewünschten Arylidenindolin-2-ons **109** mit NaH als Base und 4-Nitrobenzylphosphonat in 1,4-Dioxan erreicht werden (Abb. 130, Tab. 30: *ii*). Das Produkt konnte jedoch nicht analysenrein und nur in niedriger Ausbeute isoliert werden. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum lieferte jedoch einen starken Hinweis auf die Bildung der anvisierten Arylidenverbindung (Abb. 131) und bestärkt die Vermutung, dass die Amid-ähnliche Resonanz, die Olefinierung auf der Stufe des Aminoindolin-2,3-dions **98** verhindert hatte (Abb. 128). Aufgrund der niedrigen Ausbeute wurde diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt.

# SYNTHESEN

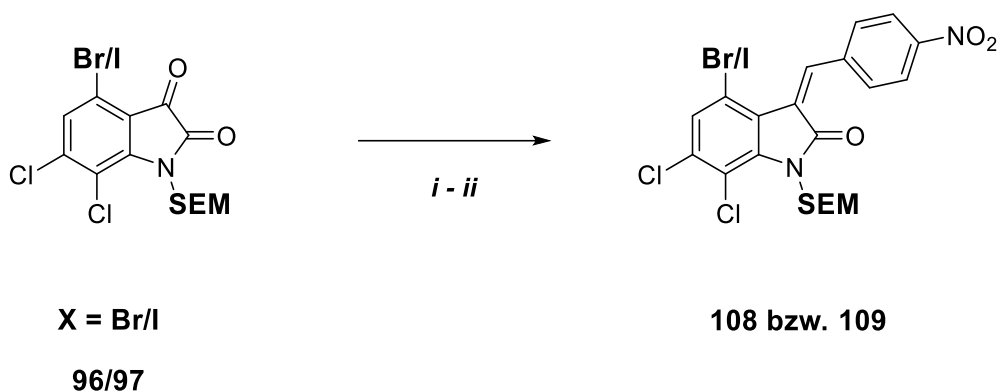


Abb. 130: Versuche zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion an den Indolin-2,3-dionen 96 bzw. 97

Exp.	X	Diethyl-4-nitrobenzyl-phosphonat (eq.)	Base	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	1	KOtBu (1 eq.)	Toluol	75 °C, 20 Min.*	0
<i>ii</i>	I	1.2	NaH (1.1 eq.)	1,4-Dioxan	RT, 96 h	< 9

Tab. 30: Versuche zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion an den Indolin-2,3-dionen 96 bzw. 97

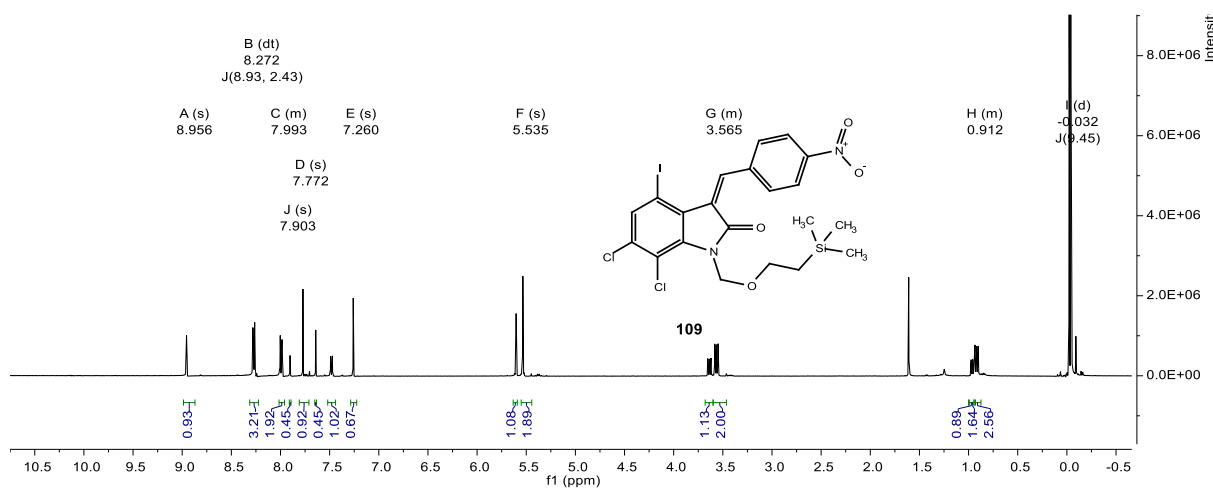


Abb. 131:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) des Arylidenindolin-2-ons 109



## 3.2.3.4.1 THIONIERUNG

Um die Reaktivität des Kohlenstoffs C-3 gegenüber Nucleophilen zu steigern <sup>[153]</sup> wurde in einem weiteren Ansatz versucht, mit Hilfe von Lawessons Reagenz selektiv die Carbonylfunktion an C-3 in ihr entsprechendes Thioanalogon zu konvertieren (Abb. 132).

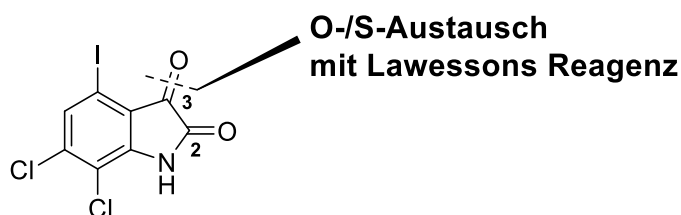


Abb. 132: Geplanter O-/S-Austausch am Indolin-2,3-dion 34 mit Lawessons Reagenz

Die Versuche wurden zunächst am Indolin-2,3-dion **34** durchgeführt, da dieses in ausreichender Menge hergestellt und die Schützung mit der relativ teuren SEM-Schutzgruppe (ca. 4 €/mmol; Stand 19.04.2016 Sigma-Aldrich Deutschland) umgangen werden konnte (Abb. 133, Tab. 31).

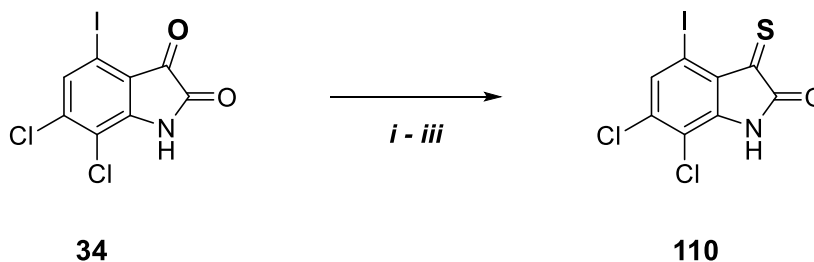


Abb. 133: Versuche zum O-/S-Austausch am Indolin-2,3-dion 34 mit Lawessons Reagenz

Exp.	Lawessons Reagenz (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	0.5	Toluol	RT, 24 h	0
<i>ii</i>	2	Toluol	RT, 20 h	0
<i>iii</i>	0.5	Toluol	80 °C, 30 Min.*	0

Tab. 31: Versuche zum O-/S-Austausch am Indolin-2,3-dion 34 mit Lawessons Reagenz (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

Die Versuche *i* und *ii* wurden zunächst bei Raumtemperatur durchgeführt, da befürchtet wurde, dass bei erhöhter Temperatur auch die Lactamfunktion in ihr Schwefelanalogon überführt wird. Acyclische Ketone werden oft in Toluol unter Rückfluss mit Lawessons Reagenz umgesetzt <sup>[154–156]</sup>. Cyclische Ketone können jedoch auch bereits bei 80 °C zur gewünschten Thionverbindung reagieren <sup>[157]</sup>. Es konnte jedoch weder unter Verwendung eines Überschusses an Lawessons Reagenz, noch unter Mikrowellenbedingungen die gewünschte Umsetzung erreicht werden. Die angefertigten <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren belegten eindeutig, dass das Edukt selbst nach Durchführung unter erhöhten Temperaturen immer noch vorliegt. Aufgrund der erfolglosen Versuche wurde diese Synthese rasch verworfen und nach anderen Zugängen zur gewünschten Zielstruktur gesucht.

### 3.2.3.5 ALTERNATIVE SYNTHESESTRATEGIE V – LÖSEN DES VERMEINTLICH UNLÖSLICHEN

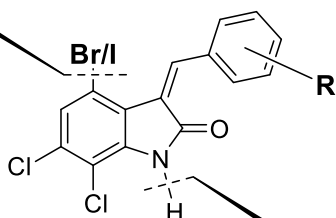
Die bisherige Methodik konzentrierte sich *a priori* auf die Synthese von in gängigen Lösungsmitteln noch einigermaßen gut löslichen Verbindungen. Das Ergebnis waren jedoch oft sehr schwerlösliche Verbindungen (Abb. 52, Abb. 53, Tab. 10). Angestrebte Intermediate konnten zwar durch die bereits etablierte Syntheseroute (Abb. 32, Abb. 33, Tab. 10) in größerer Menge synthetisiert werden, erschwerten aber durch ihre sehr schlechte Löslichkeit die weitere Umsetzung. Der neue Denkansatz bestand nun darin, die bereits vorhandenen schwerlöslichen 3-Arylidenindolin-2-one nachträglich mit der SEM-Schutzgruppe zu versehen (Abb. 134). Durch diese Modifikation sollte die Löslichkeit der 3-Arylidenindolin-2-one erheblich verbessert werden <sup>[129]</sup>. Die dazu durchgeführten Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 32). Als Lösungsmittel wurde zunächst Toluol verwendet (Tab. 32: *i*). Die Edukte sind in diesem Medium zwar kaum löslich, das entstehende Produkt **108** bzw. **109** aber vermutlich sehr gut <sup>[129]</sup>. Die Idee war, über die Löslichkeit Einfluss auf das Reaktionsgleichgewicht zu nehmen und die Bildung des gewünschten Produkts **108** bzw. **109** zu induzieren. Nachdem dieser Syntheseweg leider keinen Erfolg brachte, sollten polare aprotische Lösungsmittel die Nucleophilie des 3-Arylidenindolin-2-onstickstoffs steigern <sup>[84]</sup>. In 1,4-Dioxan konnten mit NaH erste Erfolge verbucht werden, nachdem bei der Verwendung von Et<sub>3</sub>N kein Produkt isoliert werden konnte (Tab. 32: *ii*, *iii*). Bessere Ergebnisse konnten in DMSO sowohl unter Mikrowellenbedingungen als auch unter konventioneller Durchführung erreicht werden (Tab. 32: *vi*, *ix*). Durch die Verwendung von 0.2 eq. KI sollte zudem noch die Reaktivität des SEM-Cl gesteigert werden (Tab. 32: *xi*). Allen Versuchen gemein war jedoch

## SYNTHESEN

die Tatsache, dass sie schlechte Ausbeuten lieferten und zudem das SEM-geschützte Produkt nicht analysenrein isoliert werden konnten.

### 2. Kreuzkupplung

Heck  
Suzuki  
Sonogashira  
Hartwig-Buchwald  
Stille  
Ullmann



1. SEM

R = - 4-Nitro  
- 4-Fluor  
- 4-Trifluormethyl  
- 3,5-Bistrifluormethyl  
- 3-Hydroxy  
- 4-Methoxy  
- H  
- 3,5-Dibrom-4-hydroxy  
- 3-Chlor-4-methoxy

Abb. 134: Geplante Einführung der SEM-Schutzgruppe an verschiedenen 3-Arylideneindolin-2-onen

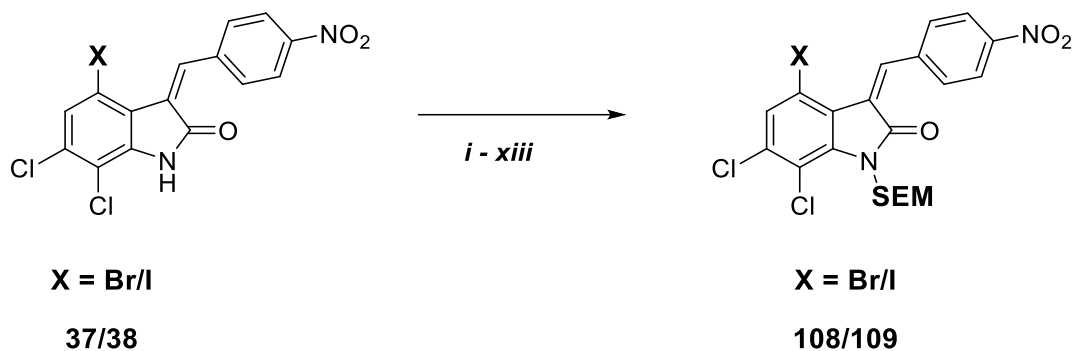


Abb. 135: Versuche zur SEM-Modifizierung der 3-Arylideneindolin-2-one 37 bzw. 38

Exp.	X	SEM-Cl (eq.)	LM	Base	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Br	1.2	Toluol	LDA (1.1 eq.)	60 °C, 1 h*	0
<i>ii</i>	Br	2.2	1,4-Dioxan	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C – 100 °C, 2 h*	0
<i>iii</i>	Br	1.2	1,4-Dioxan	NaH (1.3 eq.)	100 °C, 2 h	< 20
<i>iv</i>	Br	1.2	DMSO	Et <sub>3</sub> N (8 eq.)	60 °C, 1 h*	0
<i>v</i>	Br	1.2	DMSO	NaH (1.2 eq.)	60 °C, 40 Min.*	0
<i>vi</i>	Br	1.2	DMSO	NaH (1.2 eq.)	60 °C, 20 Min.*	< 38
<i>vii</i>	Br	1.2	DMSO	NaH (2 eq.)	60 °C, 1 h*	0
<i>viii</i>	Br	1.2	DMSO	NaH (1.1 eq.)	60 °C, 15 h	0

<i>ix</i>	Br	2	DMSO	NaH (1.4 eq.)	80 °C, 7 h	< 34
<i>x</i>	Br	3.3	DMSO	LDA (1 eq.)	60 °C, 1 h*	<3
<i>xi</i>	Br	1.3	DMSO	DBU (1.3 eq.)	60 °C, 2 – 24 h	< 11 – 44
<i>xii</i>	I	1.6	DMSO	NaH (1.3 eq.)	60 °C, 20 Min.*	< 2 – 22
<i>xiii</i>	I	2.5	DMSO	DBU	50 °C, 15 h	< 16

Tab. 32: Versuche zur SEM-Modifizierung der 3-Arylidenindolin-2-one **37** bzw. **38** (\* = unter Mikrowellenbedingungen)

### 3.2.3.5.1 HARTWIG-BUCHWALD-REAKTION

Trotz der Tatsache, dass das geschützte 3-Arylidenindolin-2-on **108** nicht analysenrein isoliert werden konnte, sollte dieses in einer Hartwig-Buchwald-Reaktion zum Amin **101** umgesetzt werden, um im Falle einer erfolgreichen Kupplungsreaktion die bis dato verfolgte Syntheseroute zu optimieren. Für die durchgeführten Versuche wurden die Reaktionsparameter aus den erfolgreichen Kreuzkupplungsversuchen am Indolin-2,3-dion **96** verwendet (S. 97, Tab. 26). Leider konnte auch hier das gewünschte Produkt nicht dargestellt werden, so dass diese Syntheseroute aufgegeben wurde.

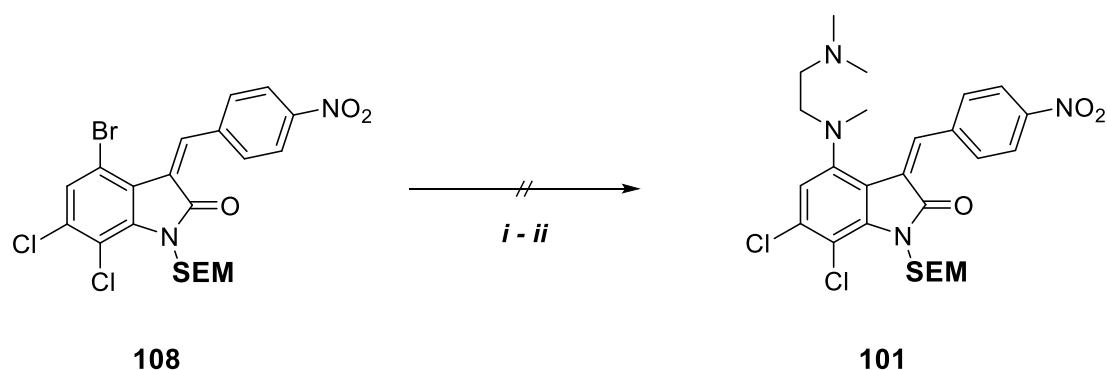


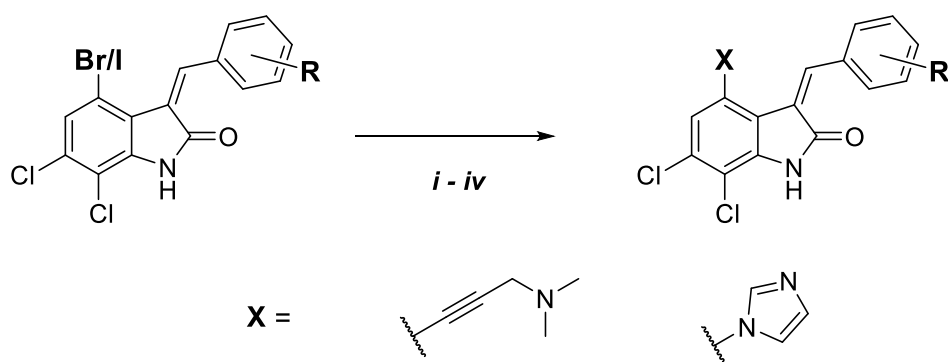
Abb. 136: Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion am 3-Arylidenindolin-2-on **108**

Exp.	Kat.	<i>N,N,N'</i> -Trimethyl- ethyldiamin (eq.)	LM	Base	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	Pd(dba) <sub>2</sub> (0.1 eq.), XPhos (0.2 eq.), RuPhos (0.2 eq.)	1.5	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.1 eq.)	75 °C, 20 Min.*	0
<i>ii</i>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.12 eq.), XPhos (0.3 eq.), RuPhos (0.3 eq.)	1.4	1,4-Dioxan	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (13 eq.)	75 °C, 1 h*	0

Tab. 33: Versuche zur Hartwig-Buchwald-Reaktion auf der Stufe des 3-Arylidenindolin-2-ons 108

### 3.2.4 SYNTHESE DER ZIELSTRUKTUREN NACH VARIANTE A

Nach **Variante A** sollte mit Hilfe einer Sonogashira-Reaktion (siehe Kap. 3.2.3.1.1.1.2) bzw. Ullmann-Reaktion (siehe Kap. 3.2.3.1.1.1.1) an schwerlöslichen 3-Arylidenindolin-2-onen durch die Einführung des Substituenten an Position 4 eine verbesserte Löslichkeit erreicht werden. Damit wurde die ursprünglich geplante Syntheseabfolge aus Kap. 3.2 wiederaufgegriffen. Diese sah zunächst die Kondensation des 4-halogenierten Indolin-2-ons **19** bzw. **35** mit einem aromatischen Aldehyd vor und anschließend die Modifizierung an Position 4. Für die Versuche zur Sonogashira-Reaktion wurden die Indolin-2-one mit *p*-Nitro-, *p*-Trifluormethyl und *p*-Fluorbenzen-Seitenarm ausgewählt. Die Versuche dazu sind tabellarisch aufgelistet (Tab. 34).



<b>R =</b>	<b>4- Nitro</b>	<b>112</b>	<b>--</b>
	<b>4-Trifluormethyl</b>	<b>111</b>	<b>--</b>
	<b>4-Fluor</b>	<b>114</b>	<b>--</b>
	<b>4-Methoxy</b>	<b>--</b>	<b>113</b>

Abb. 137: Versuche zur Einführung eines Substituenten an Position 4 auf der Stufe verschiedener 3-Arylideneindolin-2-one

Exp.		R	X	Base	Kat. (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
				<b><i>N,N</i>-Dimethyl-propargyl-amin (eq.)</b>				
<i>i</i>	Br	4-CF <sub>3</sub>	1.95	Et <sub>3</sub> N (6 eq.)	[Pd(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.06 eq.), Xantphos (0.1 eq.), Cul (0.1 eq.)	1,4-Dioxan	90 °C, 3.5 h	<b>23</b>
<i>ii</i>	Br/I	4-NO <sub>2</sub>	2.15 – 2.39	Et <sub>3</sub> N (7 – 8 eq.)	[Pd(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.04 – 0.05 eq.), Xantphos (0.06 – 0.07 eq.), Cul (0.1 – 0.15 eq.)	1,4-Dioxan	90 °C, 3.5 h	*
<i>iii</i>	Br	4-F	2.39	Et <sub>3</sub> N (5 eq.)	Pd(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )Cl] <sub>2</sub> (0.06 eq.), Xantphos (0.13 eq.), Cul (0.1 eq.)	1,4-Dioxan	90 °C, 3.5 h	<b>56</b>
		R	Imidazol (eq.)	Base	Kat. (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>iv</i>	I	4-OMe	1.4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.16 eq.)	Cul (0.2 eq.), 8-Hydroxy-chinolin (0.19 eq.)	DMSO	120 °C, 16 h	<b>0</b>

Tab. 34: Versuche zur Einführung eines Substituenten an Position 4 auf der Stufe verschiedener 3-Arylideneindolin-2-one (\*Produkt konnte nicht sauber isoliert werden)

Tatsächlich konnten durch diese Methode die anvisierten Verbindungen **111** und **114** in moderater Ausbeute dargestellt werden (Tab. 34: **i, iii**). Das Indolin-2-on **112** (Tab. 34: **ii**) mit dem *p*-Nitroaryliden-Seitenarm konnte zwar ebenso synthetisiert, aber nicht vom Edukt abgetrennt werden, da es ähnliche Eigenschaften wie das aufwies. Versuche, das Produkt durch Ausfällen aus Ethanol und anschließendes Waschen mit *iso*Hexan zu reinigen waren genauso erfolglos wie die Aufreinigung mit Hilfe der Säulenchromatographie bzw. das Ausfällen mit Salzsäure in 1,4-Dioxan. Der Imidazolsubstituent konnte leider nicht an Position 4 des Indolin-2-ons **48** eingeführt werden. Die Ullmann-Reaktion wurde aus Mangel an Zeit und Edukten nur mit dem 3-Arylidenindolin-2-on **48** durchgeführt (Tab. 34: **iv**) und nicht mehr wiederholt. Über die **Variante A** konnten somit zumindest zwei Zielstrukturen dargestellt werden. Wesentlich ergiebiger war die **Variante B**, die im Folgenden beschrieben wird.

### 3.2.5 SYNTHESE DER ZIELSTRUKTUREN NACH VARIANTE B

Von der oben beschriebenen Syntheseroute unterscheidet sich **Variante B** bezüglich der Reihenfolge der Syntheseschritte (siehe Kap. 3.2). Hier sollte zuerst an Position 4 des Indolin-2-ons **19** bzw. **35** modifiziert werden, bevor durch eine Knoevenagel-Kondensation mit verschiedenen aromatischen Aldehyden die Zielstruktur hergestellt wird. Für die Synthese nach **Variante B** wurden verschiedene an Position 4 modifizierte Indolin-2-one verwendet (Abb. 138, Abb. 139). Diese wurden mittels Suzuki- bzw. Stille-Kupplungen erhalten und schon in den entsprechenden Kapiteln beschrieben (siehe Kap. 3.2.1.1 und 3.2.1.6.2/3.2.1.6.3). Die Umsetzung der entsprechenden Indolin-2-one zum anvisierten Produkt erfolgte in Ethanol. Mit dem jeweiligen aromatischen Aldehyd und katalytischen Mengen Piperidin erfolgte die Kondensation nach Knoevenagel zum 3-Arylidenindolin-2-on (Abb. 139). Die Produkte konnten nach Abfiltrieren und Waschen des Filtrerrückstands mit kaltem Ethanol, *iso*-Hexan oder Ether als Feststoff isoliert werden. Auf diese Art und Weise konnten verschieden substituierte 3-Arylidenindolin-2-one erhalten werden. Die moderaten bis sehr guten Ausbeuten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (Tab. 35).

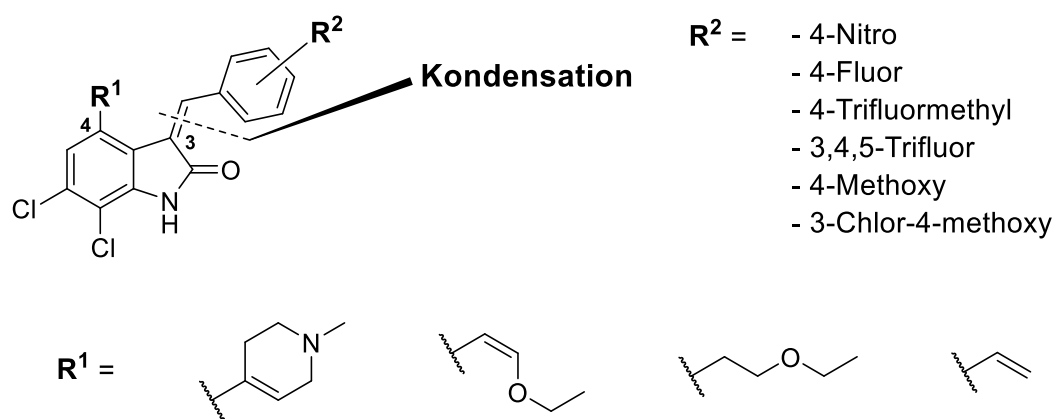


Abb. 138: Übersicht über die anvisierten Knoevenagel-Kondensationsprodukte

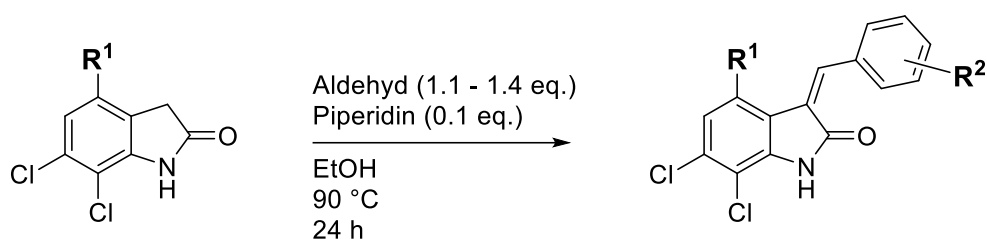


Abb. 139: Reaktionsparameter für die Knoevenagel-Kondensation von an Position 4 substituierten Indolin-2-onen mit verschiedenen aromatischen Aldehyden

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	4-Nitro	4-Fluor	4-Trifluor-methyl	3,4,5-Trifluor	4-Methoxy	3-Chlor-4-methoxy
		<b>115</b> (88 %)	<b>116</b> (28 %)	<b>117</b> (53 %)	--	<b>118</b> (62 %)	--
		<b>119</b> (64 %)	<b>120</b> (48 %)	<b>121</b> (43 %)	<b>122</b> (29 %)	<b>123</b> (69 %)	<b>124</b> (84 %)
		<b>125</b> (64 %)	<b>126</b> (46 %)	<b>127</b> (47 %)	<b>128</b> (59 %)	<b>129</b> (60 %)	<b>130</b> (65 %)
		<b>131</b> (73 %)	<b>132</b> (51 %)	<b>133</b> (17 %)	<b>134</b> (52 %)	<b>135</b> (72 %)	<b>136</b> (42 %)

Tab. 35: Synthetisierte Zielstrukturen nach Variante B (-- = nicht synthetisiert)



## 3.3 VERSUCHE ZUR SYNTHESE VERSCHIEDENER AZINE

In Ergänzung zu den zeitgleich dargestellten Hydrazonen (siehe Kap. 3.4) sollten auch Azine durch Kondensationsreaktionen synthetisiert werden, um diese aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den Arylidenindolin-3-onen (siehe Kap. 3.2) hinsichtlich Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu untersuchen. Bei der Darstellung dieses Verbindungstyps sind zwei Syntheseabfolgen denkbar (**Variante A** und **B**, Abb. 140). Die Edukte (das Indolin-2,3-dion **34** und das Indolin-2,3-dionhydrazon **36**) für beide Synthesewege sind Zwischenprodukte aus der Synthese von 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) und mussten somit nicht extra hergestellt werden. **Variante A** bietet jedoch den Vorteil, dass die zu kondensierenden aromatischen Aldehyde (Furan-, Thiophen- und Pyrrolcarbaldehyd) kommerziell erwerblich sind. Bei **Variante B** muss das entsprechende Hydrazon zuerst aus den Aldehyden und Hydrazin hergestellt werden.

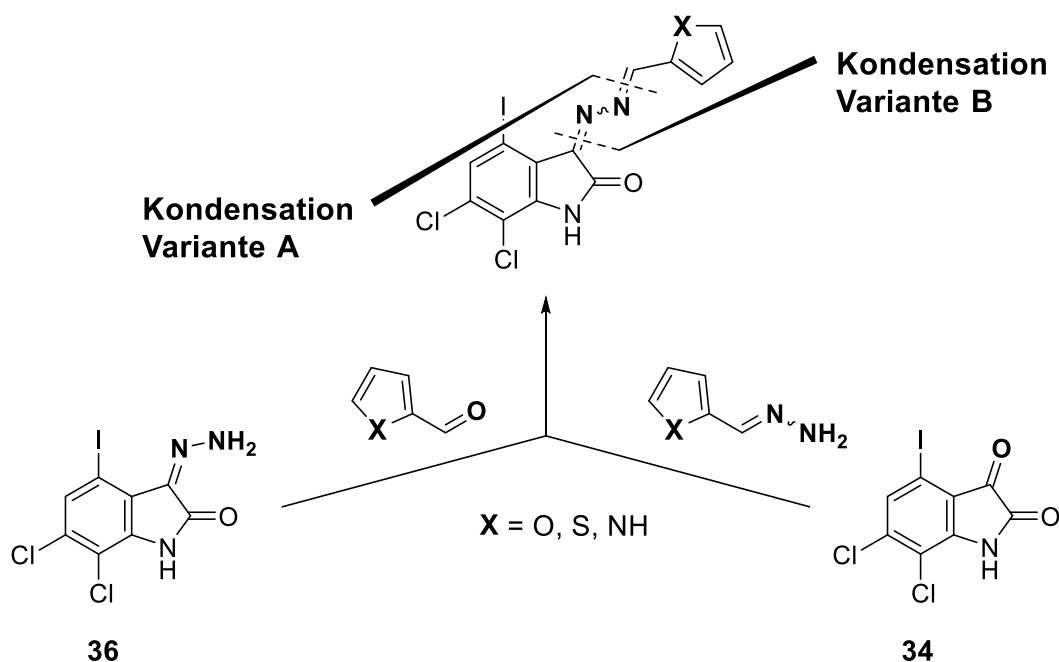


Abb. 140: Unterschiedliche Varianten zur Herstellung von Azinen

In Anlehnung an eine Methode von Dweedar et al. <sup>[158]</sup> wurde dabei das Hydrazon **36** mit den entsprechenden Aldehyden in Ethanol und Essigsäure umgesetzt (Abb. 141, Tab. 36: *i – iii*). Es konnte jedoch in keinem der durchgeführten Versuche das anvisierte Kondensationsprodukt isoliert werden. Bei Versuch *ii* konnten zwei Drittel des eingesetzten Edukts wieder zurückgewonnen werden. Aufgrund der Fehlversuche wurde daraufhin beschlossen, die Azine doch nach **Variante B** zu synthetisieren.

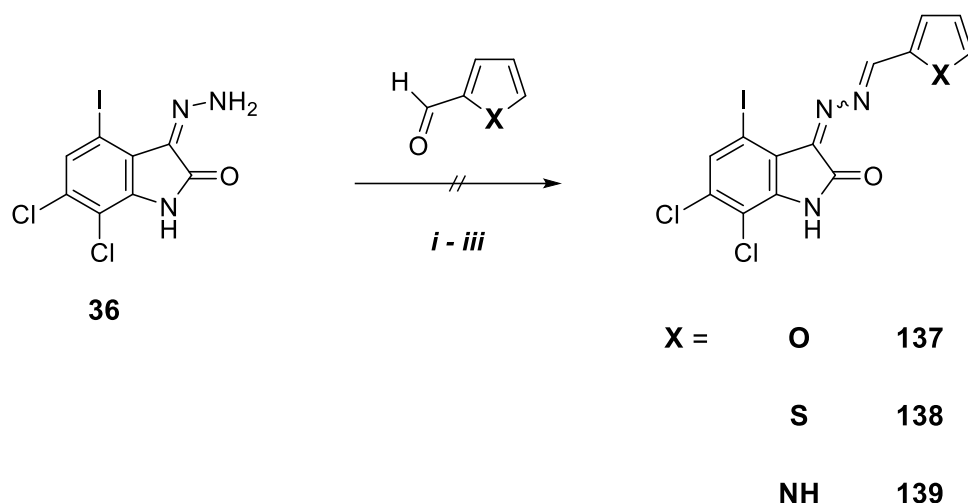


Abb. 141: Versuche zur Synthese verschiedener Azine nach Variante A

Exp.	Aldehyd (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	2-Thiophencarboxaldehyd (1.1 eq.)	EtOH:MeOH (2.5 :1), HOAc	90 °C, 24 h	<b>0</b>
<i>ii</i>	Pyrrol-2-carboxaldehyd (1.1 eq.)	EtOH, HOAc	90 °C, 15 h	<b>0</b>
<i>iii</i>	Furfural (1.2 eq.)	EtOH, HOAc	90 °C, 24 h	<b>0</b>

Tab. 36: Versuche zur Synthese verschiedener Azine nach Variante A

**Variante B** erforderte zunächst die Herstellung des Hydrazons **140**. Dieses wurde nach Miles et al. <sup>[159]</sup> aus Furan-2-carbaldehyd und Hydrazin synthetisiert und anschließend in der Kondensation nach **Variante B** weiter umgesetzt (Tab. 37: *i – ii*).

Exp.	(Furan-2-yl-methylen)-hydrazin (eq.)	LM	Temp./Zeit	Ausbeute [%]
<i>i</i>	1.4	MeOH	90 °C, 16 h	<b>0</b>
<i>ii</i>	10	HOAc	90 °C, 3 h	<b>0</b>

Tab. 37: Versuche zur Synthese des Azins 137 nach Variante B

Leider war es nicht möglich, auf diese Art das anvisierte Azin darzustellen. Interessanterweise konnte bei Reaktion *i* das Hydrazon **36** (Ausbeute ca. 55 %) isoliert werden. Bei der Umsetzung in Essigsäure wurde neben dem Hydrazon **36** (Ausbeute ca. 37 %) auch das

## SYNTHESEN

acetylierte Hydrazon **141** (Ausbeute ca. 11 %) gefunden (Abb. 142). Möglicherweise kommt es zunächst in einer Kondensation zur Bildung der Zielverbindung **137**. Diese wird vermutlich unter diesen Reaktionsbedingungen zum Hydrazon **36** solvolysiert. Aus zeitlichen Gründen wurde diese Synthese nicht mehr weiterverfolgt.

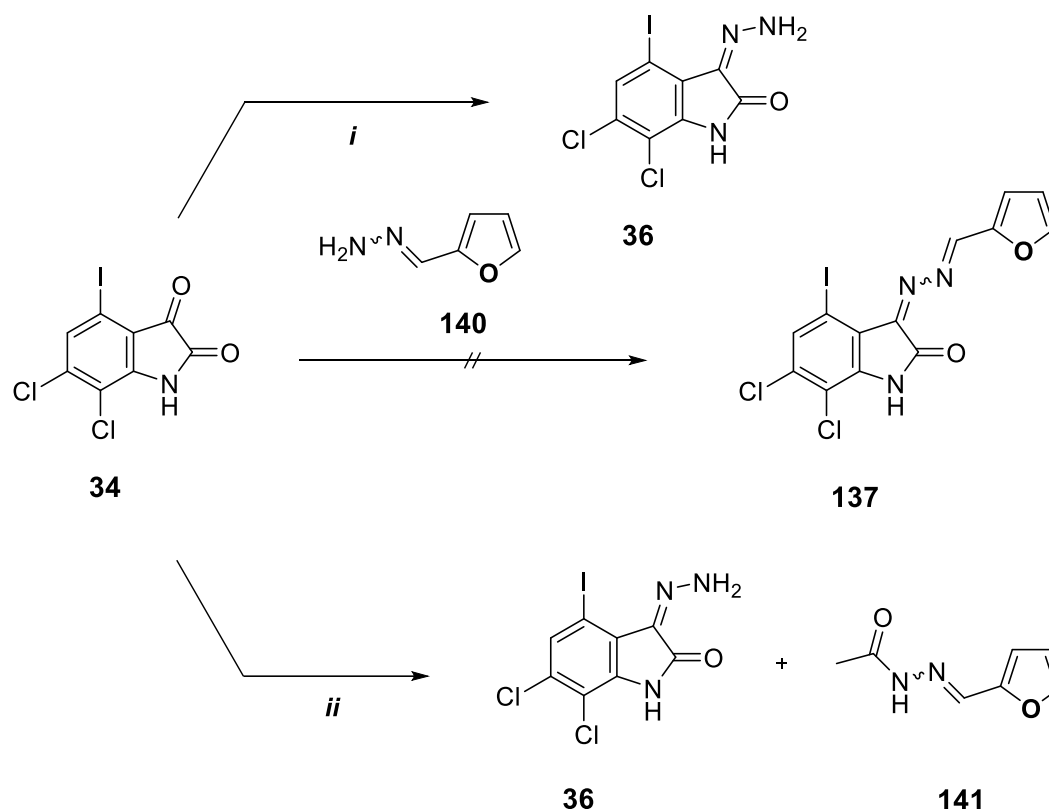


Abb. 142: Versuche zur Synthese des Azins **137** nach Variante B

### 3.4 SYNTHES VRSCHIEDENER HYDRAZONE

In einem Screening, das unser Kooperationspartner Laurent Meijer in Roscoff durchgeführt hat, wurde für die primären Indolin-2,3-dion-Hydrazone **30** und **36** eine signifikante inhibitorische Aktivität an den Proteinkinasen CLK1 und DYRK1A festgestellt (Tab. 38). Diese Hydrazone waren in der Lage, die CLK1 und DYRK1A in submikromolaren Konzentrationen zu inhibieren. Für Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde eine Reihe verschiedener Hydrazine bzw. Carbazate mit den Iod- bzw. Bromindolin-2,3-dionen **34** und **24** zu den entsprechenden Hydrazonen umgesetzt (Abb. 143). Die Reaktionen wurden in Eisessig oder in absolutem Ethanol mit katalytischen Mengen Essigsäure durchgeführt. Die Produkte

## SYNTHESEN

wurden abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise konnten verschiedene Hydrazone in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden (Abb. 144, Tab. 39).

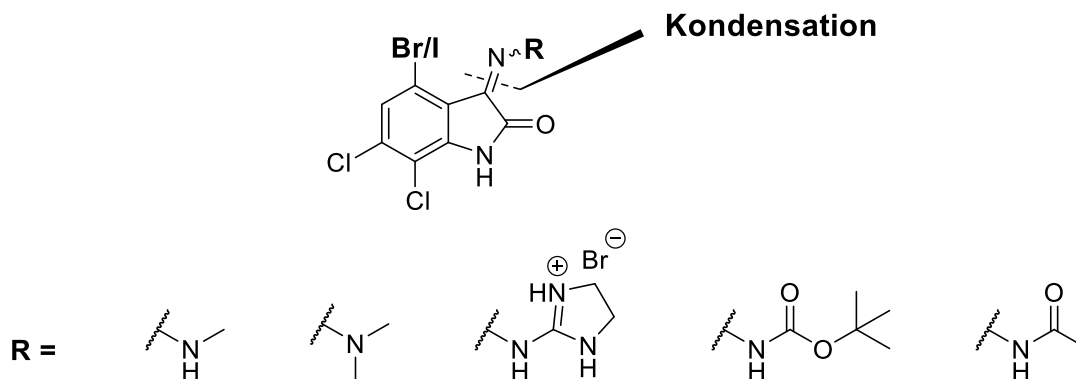


Abb. 143: Geplanter Syntheseschritt zur Darstellung verschiedener Indolin-2,3-dion-Hydrazone

Struktur	CLK1 [ $\mu\text{M}$ ]	DYRK1A [ $\mu\text{M}$ ]
<p><b>30</b></p>	<b>0.32</b>	<b>1.2</b>
<p><b>36</b></p>	<b>0.61</b>	<b>0.38</b>

Tab. 38: Aktivität von 30 und 36 an den Kinasen CLK1 und DYRK1A

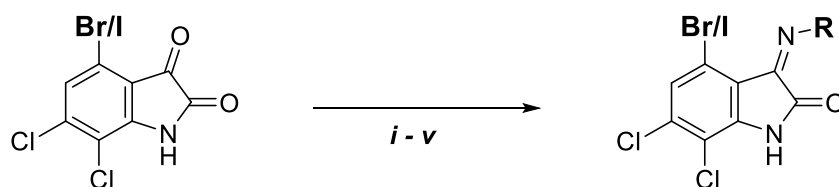


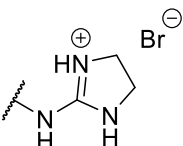
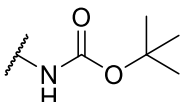
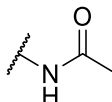


Abb. 144: Synthese verschiedener Hydrazone der trihalogenierten Indolin-2,3-dione

# SYNTHESEN

Exp.	R	LM	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	
					X = Br	X = I
<i>i</i>		HOAc	50	18	<b>142</b> (54 %)	<b>143</b> (45 %)
<i>ii</i>		HOAc (kat.), EtOH	60	22	<b>144</b> (40 %)	<b>145</b> (34 %)
<i>iii</i>		HOAc	50	18	<b>146</b> (89 %)	<b>147</b> (86 %)
<i>iv</i>		HOAc	50	18	<b>148</b> (49 %)	<b>149</b> (82 %)
<i>v</i>		HOAc (kat.), EtOH	60	22	<b>150</b> (58 %)	<b>151</b> (75 %)

Tab. 39: Synthese verschiedener Hydrazone

### 3.5 AUFLÄRUNG DER KONFIGURATION DER 3-ARYLIDENINDOLIN-2-ONE UND HYDRAZONE MIT HILFE DER $^1\text{H}$ -NMR-SPEKTROSKOPIE

#### 3.5.1 3-ARYLIDENINDOLIN-2-ONE

Bei der Darstellung der beschriebenen 3-Arylidenindolin-2-one (siehe Kap. 3.2, 3.2.4 und 3.2.5) können grundsätzlich *E*- oder *Z*-Isomere entstehen. Die isolierten Verbindungen zeigten sowohl in den  $^1\text{H}$ -, als auch in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren jeweils nur einen einfachen Signalsatz. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass wahrscheinlich nur ein Isomer bei der Synthese entstanden ist, da auch keine weitere 3-Aryliden-Verbindung aus den jeweiligen Reaktionsgemischen isoliert werden konnte. Die Aufklärung der Konfiguration der 3-Aryliden-Verbindungen mit einem Halogensubstituenten an Position 4 mit Hilfe eines NOE-Experiments konnte aufgrund des Fehlens von Protonen am Indolin-2-on mit räumlicher Nähe zum Methinproton des Arylidenrests nicht durchgeführt werden (Abb. 145). Aufgrund des sterischen Anspruchs der Substituenten an Position 4 (Brom bzw. Iod) (Abb. 145: *E*-Konfiguration) lag jedoch die Vermutung nahe, dass ausschließlich das gewünschte *Z*-Isomer (siehe Kap. 2.1) entstanden ist.

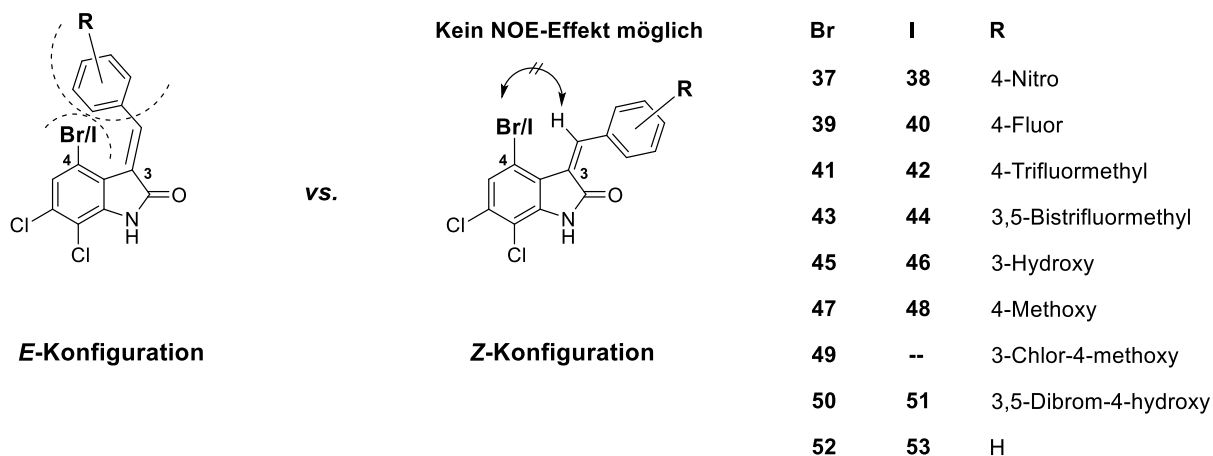


Abb. 145: Mögliche Isomere der 3-Arylidenindolin-2-one mit Brom oder Iod als Substituent an Position 4

## 3.5.2 HYDRAZONE

Bei den Hydrazonen (siehe Kap. 3.4) ermöglicht die unterschiedliche Stellung von **R** an der C-N Doppelbindung (Abb. 146) das Auftreten von *E*-/*Z*-Isomeren. Die durchgeführten NMR-Experimente für alle hergestellten Hydrazone ergaben überraschenderweise nur einen Signalsatz. Durch zweidimensionale NMR-Korrelationsexperimente konnten alle Protonen und Kohlenstoffatome im  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zugeordnet, aber dadurch noch nicht die Konfiguration bestimmt werden. Analog zu den 3-Arylidenindolin-2-onen wurde auch hier aufgrund des sterischen Anspruchs des Halogensubstituenten an Position 4 die Bildung des *Z*-Isomers vermutet.

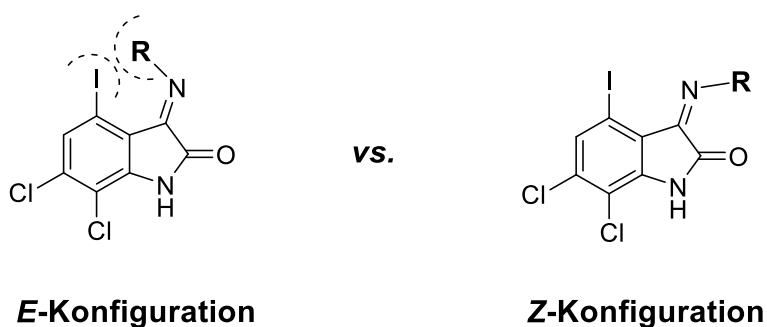


Abb. 146: Mögliche Konfigurationsisomere aufgrund der unterschiedlichen Stellung an der C-N Doppelbindung

Bei den Hydrazonen, die durch Umsetzung von *tert*-Butylcarbazat bzw. Acethydrazid mit Indolin-2,3-dion (Tab. 39: **148/149** bzw. **150/151**) erhalten wurden, können sich durch die Drehung um die C-N-Einfachbindung des Carbazats bzw. Amids zusätzlich zu den Konfigurationsisomeren auch Rotationsisomere bilden (Abb. 147).

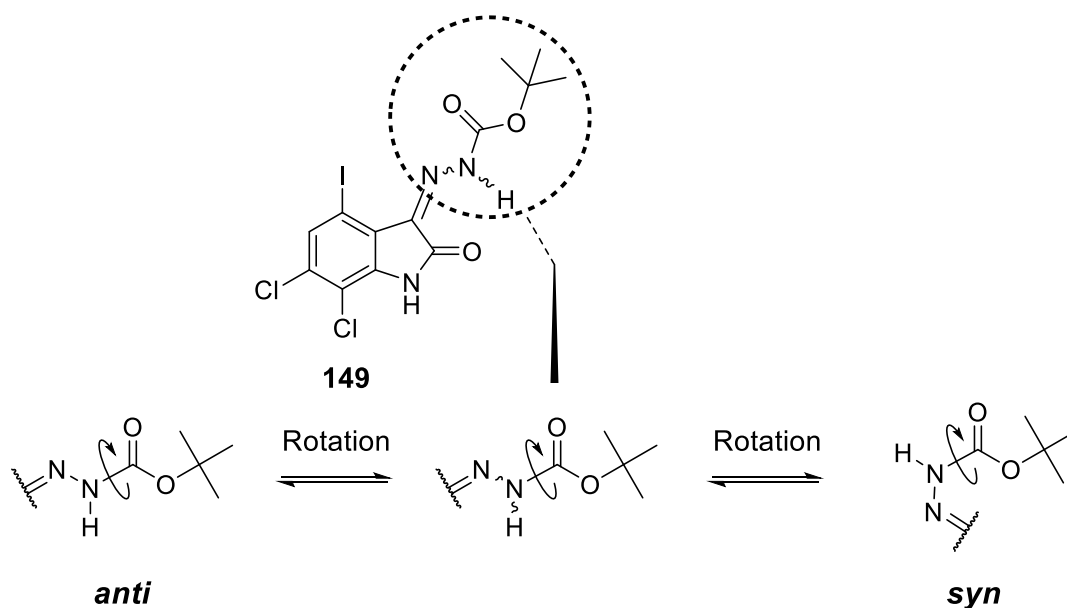


Abb. 147: Beispielhafte Darstellung der möglichen Rotationsisomere anhand der Verbindung 149

Ein einfacher Signalsatz kann bedeuten, dass die Energiebarrieren für die Isomerisierung der C-N-Doppelbindung und die Rotation um die C-N-Einfachbindung so niedrig sind und bei Raumtemperatur die Isomerisierung bzw. Rotation so rasch erfolgt, dass die Signale der Isomere koaleszieren. Das setzt eine ungehinderte Rotation voraus und ist eher bei Alkanen<sup>[84]</sup> bekannt. Die Rotationsbarriere für Amide, Carbamate oder Carbazide liegt im Bereich von ca. 60 – 90 kJ/mol<sup>[84,160–162]</sup> und ließe einen weiteren Signalsatz für das Rotationsisomer erwarten (Messung bei RT). Dieses war in <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren nicht zu beobachten. Im Fall des Carbamats **149** bzw. **148** waren für die NH-Protonen scharfe Signale zu sehen und nicht verbreiterte, wie sie für koaleszierende Protonen typisch wären (Abb. 148). Die Vermutung lag somit nahe, dass nur ein einziges Isomer vorliegt, nämlich das *syn*-Isomer (Abb. 149). Eine Isomerisierung der C-N-Doppelbindung wurde aufgrund der Sterik und der hohen Energiebarriere ausgeschlossen<sup>[163,164]</sup>. Die sich daraus ergebende Konfiguration ermöglicht zudem die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke (Abb. 149).



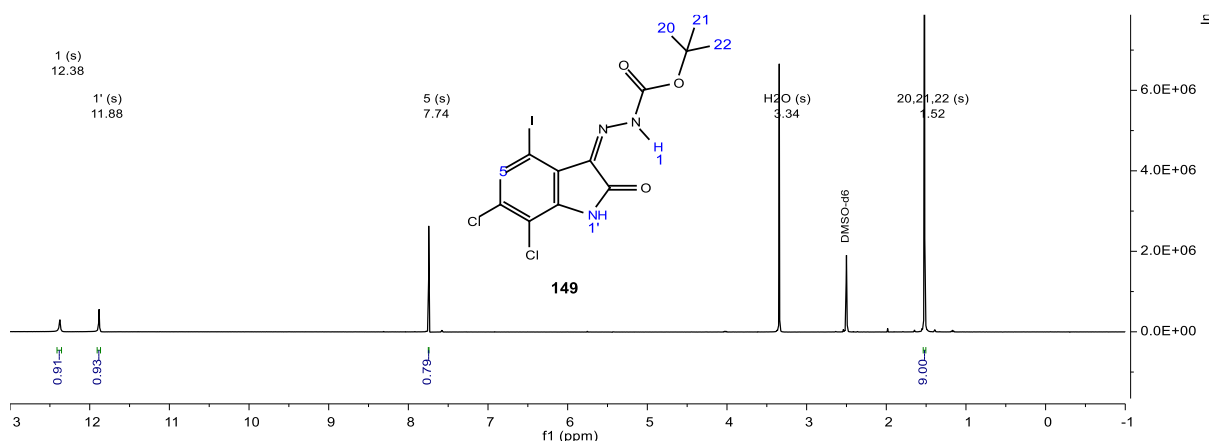
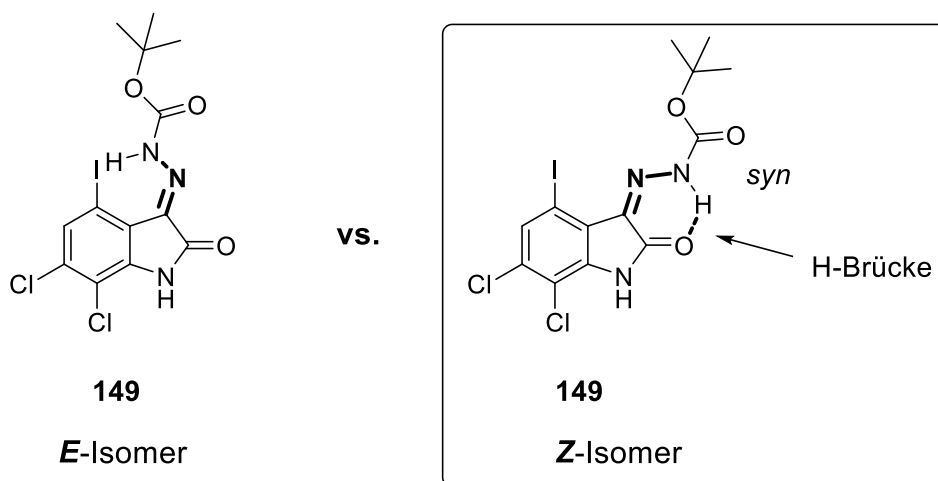
Abb. 148:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{DMSO}-d_6$ ) des Carbamats 149

Abb. 149: Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke am Beispiel von 149

Diese Wechselwirkung in Kombination mit den sterischen Ansprüchen des *tert*-Butoxysubstituenten behindert die Isomerisierung durch Rotation um die C-N-Einfachbindung. Die Wasserstoffbrücke und die zusätzliche magnetische Entschirmung des Wasserstoffbrückenprotons durch die beteiligte Carbonylgruppe (magnetische Anisotropie von Nachbargruppen) <sup>[122,165]</sup> erklärt zudem die starke Tieffeldverschiebung des Carbamat-NH-Protons (ca. 12 ppm) <sup>[166,167]</sup>. Eine Isomerisierung konnte auch durch Hochtemperaturexperimente nicht induziert werden. In den überlagerten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ist deutlich zu sehen, dass sowohl die Signalform als auch die Verschiebung für das NH-Proton des Carbamats trotz Temperaturerhöhung erhalten bleiben. Das spricht für die starke Fixierung dieses Protons durch die Wasserstoffbrücke in Kombination mit der Rotationsbarriere (Abb. 150).

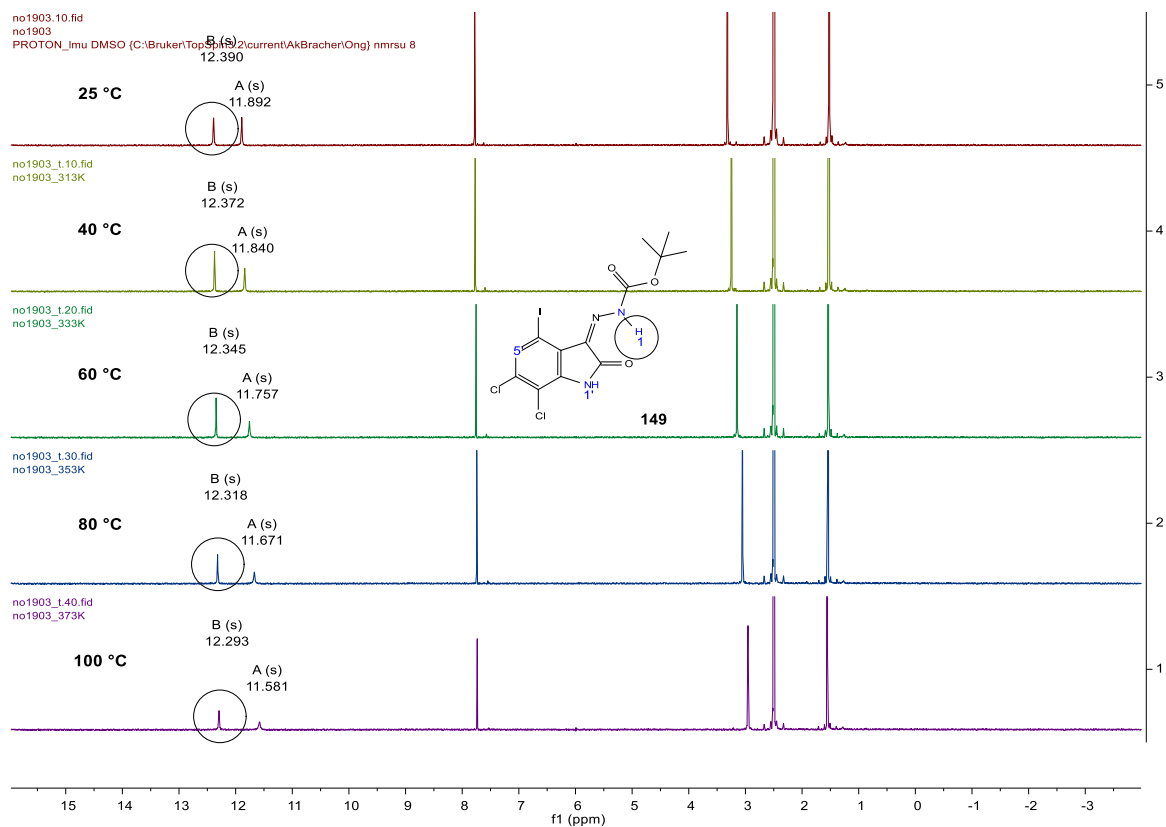
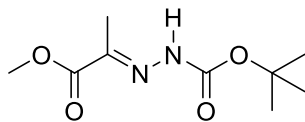


Abb. 150:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ( $\text{DMSO}-d_6$ ) der Temperaturexperimente mit 149

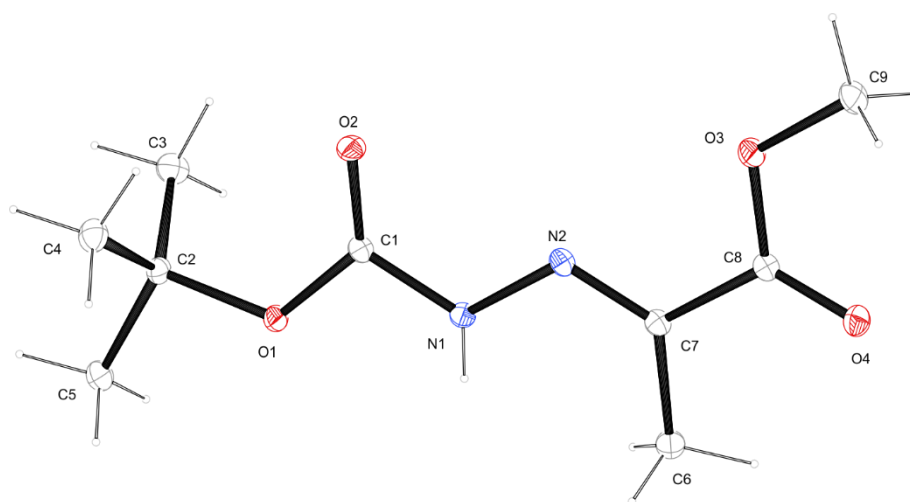
Zur Stützung dieser Vermutung wurde mir freundlicherweise von Markus Luber (aus unserem Arbeitskreis) sein hergestelltes Carbazat **152** (Abb. 151) als Referenz zur Verfügung gestellt.



**152**

Abb. 151: Hergestelltes Carbazat von Markus Luber

Von diesem war die genaue Konfiguration durch eine Kristallstruktur bekannt (Abb. 152).



**Abb. 152: Kristallstruktur des Carbamats 152**

Diese Konfiguration wird auch in Lösung beibehalten, was durch NOE-Experimente bestätigt werden konnte. Dabei wurden die Protonen der Methylgruppe und das NH-Proton angeregt. Eine Korrelation zu räumlich nahen Protonen konnte in beiden Fällen beobachtet werden und bestätigte somit die Konfiguration. In dieser ist aufgrund der räumlichen Struktur die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke nicht möglich. Das entsprechende Proton ist im Vergleich zum NH-Proton des Carbamats **149** mit ca. 10 ppm weiter hochfeldverschoben.

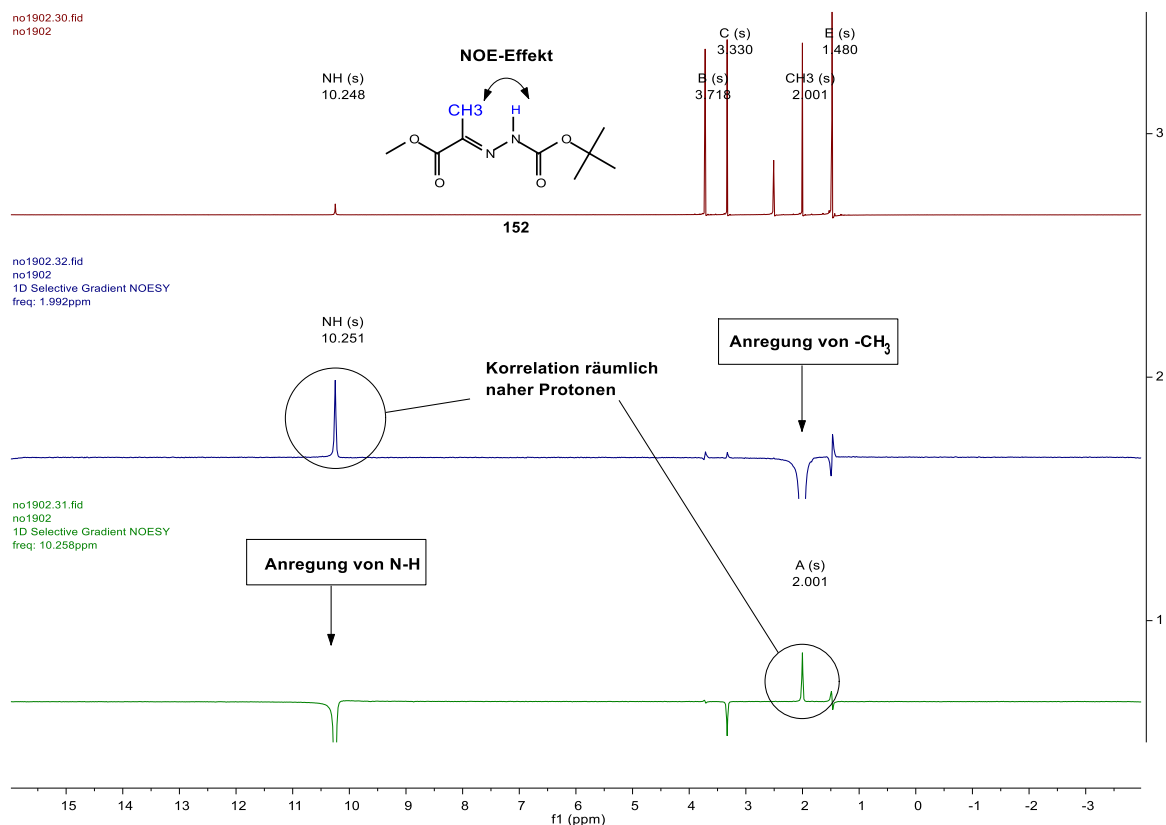
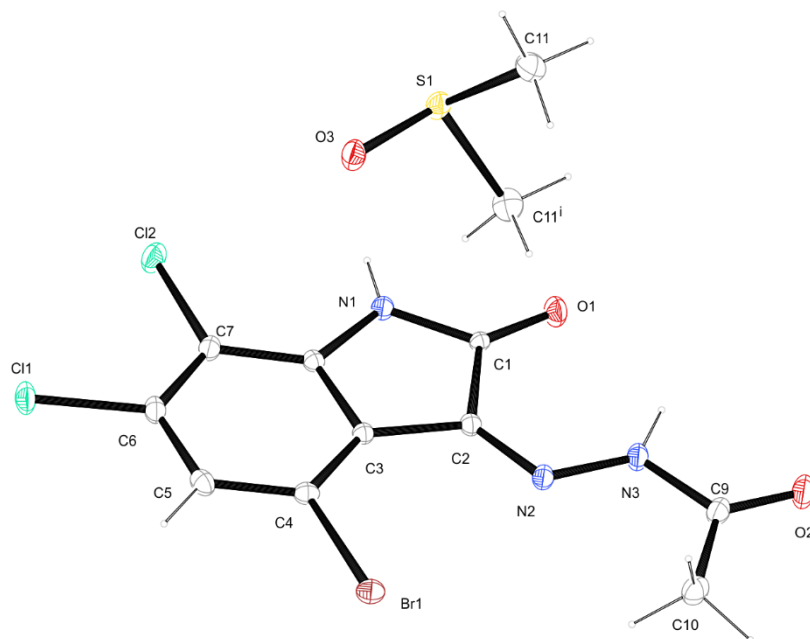


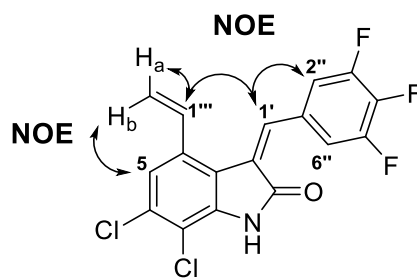
Abb. 153: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und NOE-Experiment (DMSO-*d*<sub>6</sub>) des Carbamats **152**

Anhand der Erkenntnisse aus den NMR-spektroskopischen Versuchen mit dem Carbazat **148** bzw. **149** und dem Carbazat **152** kann somit die Schlussfolgerung getroffen werden, dass die Konfiguration in Abb. 149 (Z-Isomer) vorliegt. Durch den Vergleich mit dem Carbazat **152** konnte gezeigt werden, dass die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke für die starke Tieffeldverschiebung verantwortlich ist und eine Isomerisierung durch Rotation um eine C-N-Einfachbindung erschwert. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit wurden die gleiche Schlussfolgerung für die Hydrazone **150** bzw. **151** getroffen. Die Verbindung **150** konnte aus DMSO kristallisiert werden. Die Struktur dieses Hydrazons konnte im Nachhinein von Dr. Peter Mayer mittels Röntgenkristallographie bestätigt werden. Die Abb. 154 zeigt die genaue Konfiguration der Verbindung **150** in Koordination mit DMSO.

Abb. 154: Kristallstruktur des *N*-Acetyl-Hydrazons 150

### 3.5.3 AN POSITION 4 SUBSTITUIERTE 3-ARYLIDENINDOLIN-2-ONE

Ähnlich wie bei den 3-Arylidenindolin-2-onen in Kap. 3.5.1 wurde auch hier eines von zwei möglichen Konfigurationsisomeren erwartet, nämlich das *Z*-Isomer. Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, ist ausschließlich dieses Isomer in der Lage, mit der Nicotinamid-Bindungstasche von Sirt2 in Wechselwirkung zu treten (siehe Kap. 2.1). Zur strukturellen Aufklärung der an Position 4 substituierten 3-Arylidenindolin-2-one wurden stellvertretend für diese Endstufen NOE-Experimente mit den Indolin-2-onen **134** und **127** durchgeführt. Werden die Vinylprotonen an Position 1' bzw. 1''' in einem NOE-Experiment angeregt, dann sollte eine gegenseitige Korrelation aufgrund der räumlichen Nähe zu beobachten sein (Abb. 155). Bei einer *E*-konfigurierten Verbindung dürfte kein NOE-Effekt auftreten.

**Z-Isomer**

**Abb. 155:** Zu erwartende NOE-Effekte bei Anregung der entsprechenden Protonen bei **Z**-Konfiguration der Verbindung **134**

In Abb. 156 sind die NOE-Spektren des Indolin-2-ons **134** zu sehen. Ganz oben ist das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zu sehen. Beim darunterliegenden Spektrum wurde die Resonanzfrequenz des Vinylprotons  $1'\text{-H}$  eingestrahlt. Räumlich befinden sich natürlich die aromatischen Protonen  $2''\text{-H}$  und  $6''\text{-H}$  in der Nähe und zeigen dementsprechend einen NOE-Effekt. Zusätzlich ist noch die Korrelation zum  $1'''\text{-H}$  zu beobachten, was nur bei vorliegender **Z**-Konfiguration möglich ist. Im untersten Spektrum in Abb. 156 werden die Protonen  $5\text{-H}$  und  $1'''\text{-H}$  aufgrund der ähnlichen Resonanz gleichzeitig angeregt. Zu beobachten ist deswegen neben der anvisierten Korrelation mit  $1'\text{-H}$  auch die Kopplung zu den Vinylprotonen  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_b$  über den Raum.

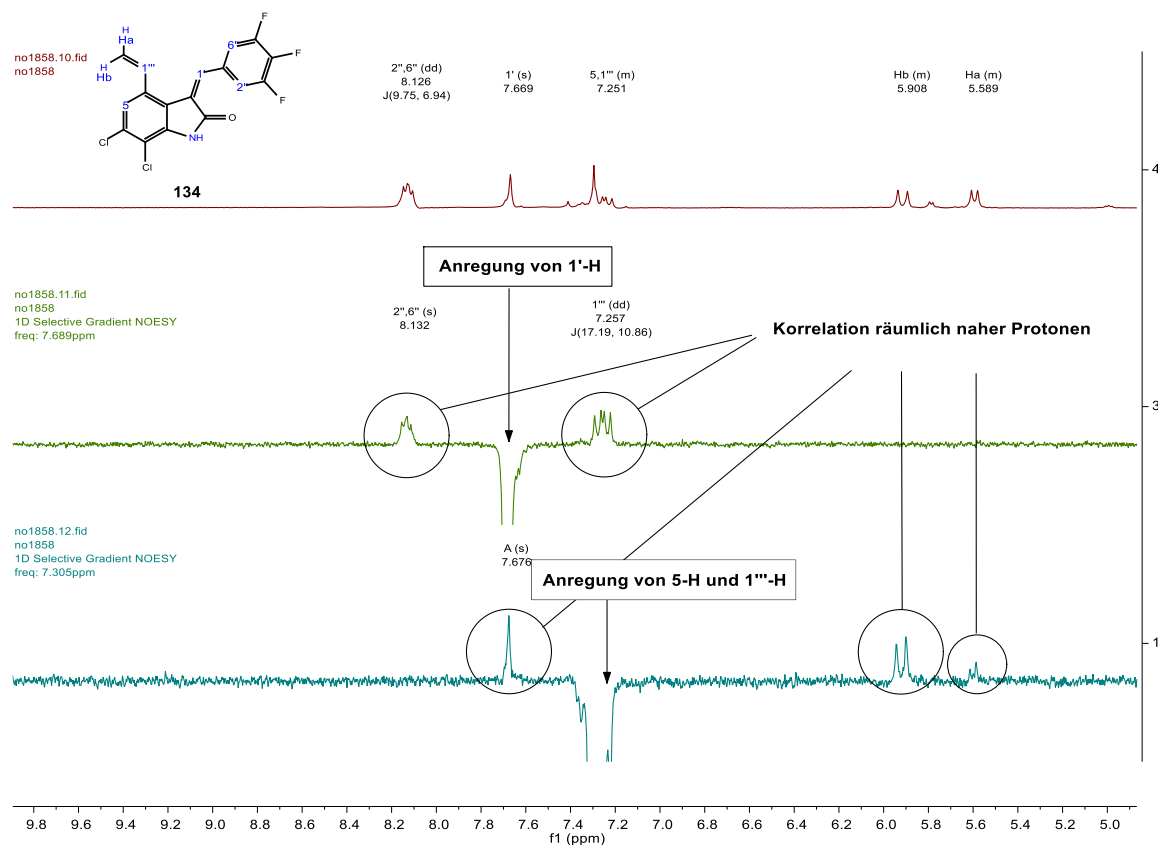


Abb. 156: NOE-Spektren der Verbindung 134

Ein weiteres NOE-Spektrum wurde von **127** aufgenommen. Bei dieser Struktur wurde auch das Arylidenproton 1"-H und das Vinylproton 1'-H des Enolethers angeregt. Wie zu erwarten wird der gegenseitige NOE-Effekt von 1"-H und 1'-H beobachtet. Daneben zeigen auch die aromatischen Protonen 2"/6"-H und 3"/5"-H bzw. 2'-H eine entsprechende Kopplung über den Raum hinweg (Abb. 157).

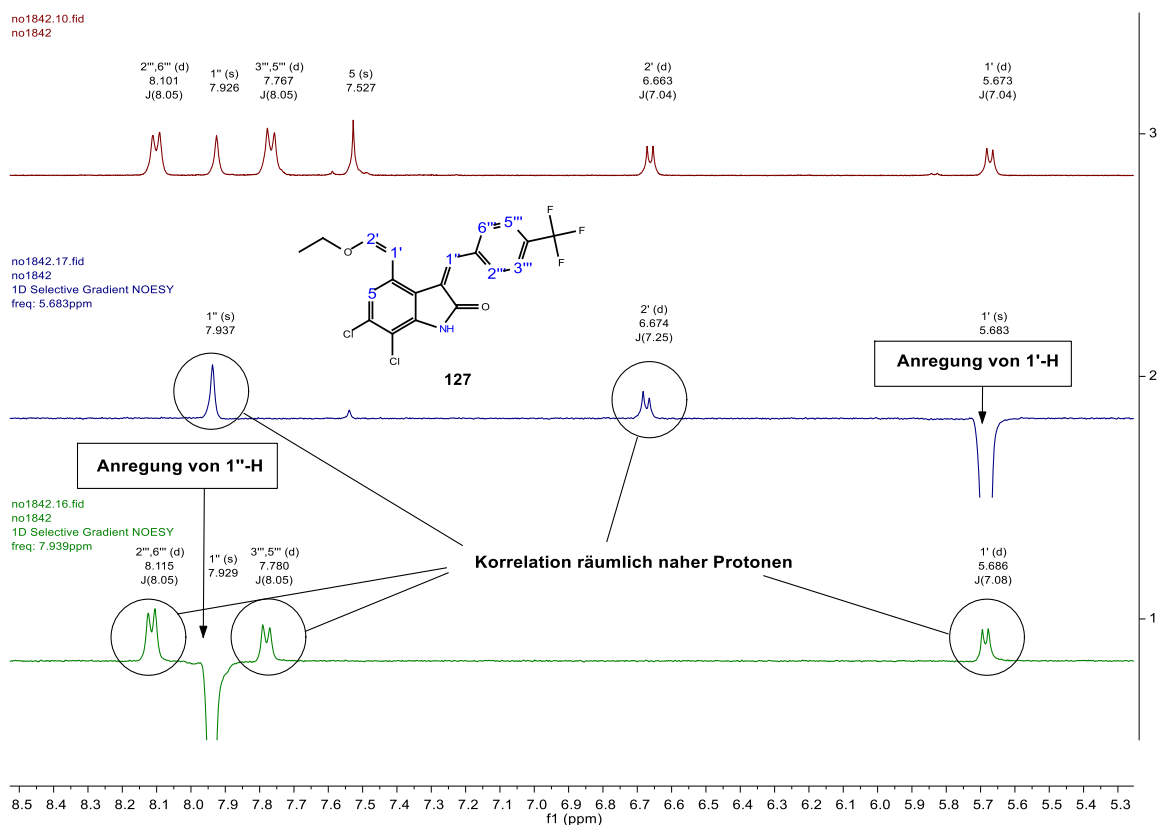


Abb. 157: NOE-Spektren der Verbindung 127

Mit den durchgeführten NOE-Experimenten konnte für die Verbindungen **127** und **134** die **Z**-Konfiguration eindeutig belegt werden. Da die übrigen hergestellten Indolin-2-one ähnliche Substituenten aufweisen, wurde auf weitere Experimente verzichtet und die **Z**-Konfiguration auch für die restlichen Verbindungen angenommen. Diese konnten anschließend zusammen mit den 3-Arylidenindolin-2-onen und den Hydrazonen auf ihre biologische Aktivität getestet werden.



## 4 BIOLOGISCHE TESTUNG

Zur Bestimmung der biologischen Aktivität der hergestellten Verbindungen wurden diese in einem hausinternen Screening von Frau Martina Stadler auf Zytotoxizität geprüft. Desweiteren wurden unterschiedliche Prüfungen auf biologische Aktivität durch unsere Kooperationspartner vorgenommen. Das umfasst u.a. die Testung an verschiedenen Kinasen durch Dr. L. Meijer (ManRos Therapeutics, Roscoff, Frankreich) und die Testung der hergestellten 3-Arylidenindolin-2-one an Sirtuinen in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Manfred Jung (Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg).

### 4.1 TESTUNG AUF ZYTOTOXIZITÄT

Die Testung auf Zytotoxizität wurde für alle Endstufen (siehe Kap. 3.2.4 und 3.2.5) und Hydrazone (siehe Kap. 3.4) vorgenommen. Hierbei kam ein Standardverfahren zum Einsatz, das auf Mosmann<sup>[168]</sup> zurückzuführen ist und quantitative Aussagen über die Zytotoxizität der Testsubstanz zulässt. Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf der Umsetzung von 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zu einem Formazan (Abb. 158, **A** und **B**). Dabei wird das wasserlösliche, gelbe Tetrazoliumsalz unter Verbrauch von NADH oder NADPH zum dunkelblauen Formazan reduziert (Abb. 158). Diese Reaktion geschieht mit Hilfe zytosolischer Oxidoreduktasen und findet nur in lebenden, metabolisch aktiven Zellen statt. Die Menge des resultierenden farbigen Formazans **B** kann photometrisch bestimmt werden und stellt ein Maß für die Zellviabilität dar. Im ersten Durchgang wurden bei einer Konzentration von jeweils 100  $\mu\text{M}$  potentiell zytotoxische Substanzen gesichtet. Zeichnete sich in diesem Screening für eine Verbindung ein  $\text{IC}_{50}$ -Wert kleiner oder gleich 50  $\mu\text{M}$  ab, wurden weitere Verdünnungen (50  $\mu\text{M}$ , 25  $\mu\text{M}$ , 12.5  $\mu\text{M}$ , 6.25  $\mu\text{M}$  und 3.125  $\mu\text{M}$ ) angefertigt und vermessen, um den  $\text{IC}_{50}$ -Wert zu ermitteln. Jedes Experiment wurde in dreifacher Ausfertigung durchgeführt.

Der Test wurde an Zellen der humanen Leukämie Zelllinie HL-60 durchgeführt. Von den zu untersuchenden Testsubstanzen wurden jeweils 10 mM Stammlösungen in DMSO hergestellt. Diese wurden sechsmal nacheinander im Verhältnis 1:1 verdünnt. Mit diesen Lösungen wurde dann die finale Konzentration im Well hergestellt. Wells, die nur Medium beinhalten stellen den Blindwert dar. Die Negativkontrolle enthält ausschließlich Medium, HL-60 Zellen und 1  $\mu\text{L}$  DMSO. Als Positivkontrolle wurde eine Triton® X-100-Lösung in einer Endkonzentration von 1  $\mu\text{g/mL}$  zugesetzt. Von jeder Testlösung bzw. von reinem DMSO oder der Triton® X-100-

## BIOLOGISCHE TESTUNG

Stammlösungen wurden je 1  $\mu\text{L}$  in ein Well mit 99  $\mu\text{L}$  einer HL-60 Zellsuspension (Dichte ca.  $9 \times 10^5$  Zellen/mL) pipettiert und 24 Stunden bei  $37^\circ\text{C}$  und 5 %  $\text{CO}_2$  inkubiert. Jedes Well wurde mit 10  $\mu\text{L}$  MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 mL PBS) versetzt und weitere zwei Stunden unter den oben angeführten Bedingungen inkubiert. Nach Zugabe von 190  $\mu\text{L}$  DMSO wurden die Platten eine Stunde lang geschüttelt, anschließend photometrisch bei  $\lambda = 570 \text{ nm}$  in einem ELISA Reader (MRX II Microplate Reader, Dynex Technologies, USA) vermessen und die Ergebnisse statistisch ausgewertet.

Das MTT-Reagenz wurde als Stammlösung von 5 mg MTT (SigmaAldrich) pro mL einer phosphatgepufferten Kochsalzlösung (PBS-Puffer), pH 7.4, hergestellt, sterilfiltriert und vor Licht geschützt aufbewahrt.

PBS-Puffer:	NaCl	7.2 g
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	1.48 g
	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0.43 g
	$\text{H}_2\text{O}$ (dest.)	ad 1000 mL

Die Einstellung des Puffers erfolgt mit 1 M HCl bzw. 1 M NaOH auf pH 7.4. Die Lösung wird im Anschluss autoklaviert.

Der Assay erlaubt nur Aussagen über die Zytotoxizität der jeweiligen Verbindungen, aber nicht über den Wirkmechanismus, der zum Zelltod führt.

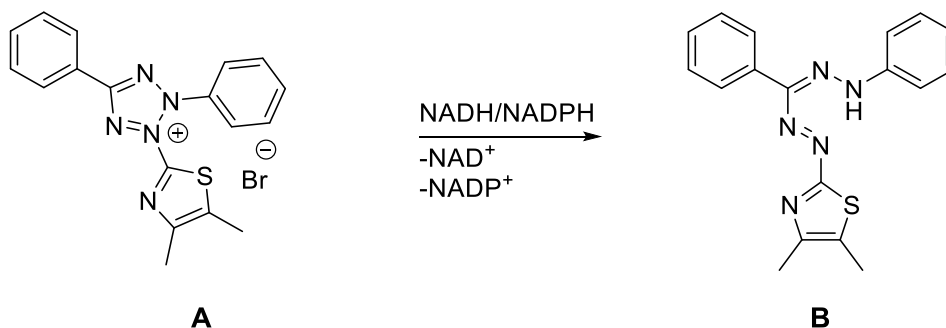
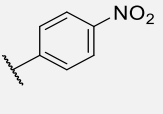
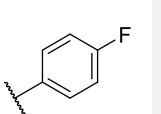
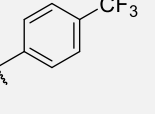
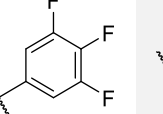
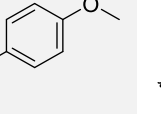
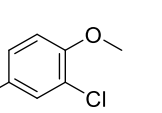
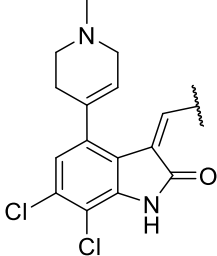
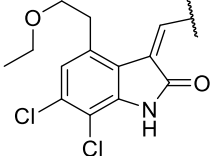
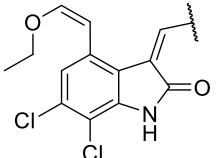
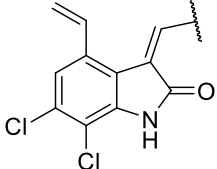
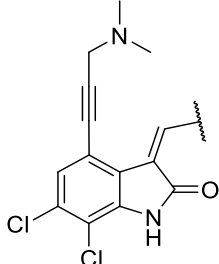


Abb. 158: Reduktion des Tetrazoliums Salzes A zu einem blauen Formazan-B

#### 4.1.1 ERGEBNISSE DES MTT-TESTS

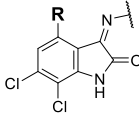
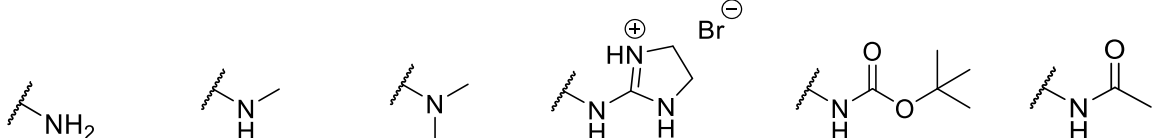
In Tab. 40 werden alle gemessenen IC<sub>50</sub>-Werte der dargestellten 3-Arylidenindolin-2-one gezeigt. Da aus Ressourcen- (1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl-Rest) bzw. zeitlichen Gründen nicht für jedes an Position 4-substituierte Indolin-2-on der gleiche Aryliden-Seitenarm eingeführt werden konnte, sind diese Reihen unvollständig. Die Felder wurden entsprechend mit einer Diagonalen markiert. Zur Interpretation der Testergebnisse wurde Cisplatin mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von ca. 5 µM als Referenz herangezogen. Für die Verbindung **125** konnte aufgrund der extrem schlechten Löslichkeit kein IC<sub>50</sub>-Wert bestimmt werden.

						
 <p><b>IC<sub>50</sub> [μM]:</b></p>	<b>115</b> 5.1	<b>116</b> 6	<b>117</b> 7.1		<b>118</b> 5.5	
 <p><b>IC<sub>50</sub> [μM]:</b></p>	<b>119</b> > 50	<b>120</b> 26.1	<b>121</b> > 50	<b>122</b> > 50	<b>123</b> 9.1	<b>124</b> > 50
 <p><b>IC<sub>50</sub> [μM]:</b></p>	<b>125</b> --	<b>126</b> 11.4	<b>127</b> 23.5	<b>128</b> > 50	<b>129</b> > 50	<b>130</b> > 50
 <p><b>IC<sub>50</sub> [μM]:</b></p>	<b>131</b> > 50	<b>132</b> > 50	<b>133</b> > 50	<b>134</b> > 50	<b>135</b> > 50	<b>136</b> > 50

						
IC <sub>50</sub> [μM]:						

Tab. 40: Durch den MTT-Test ermittelte IC<sub>50</sub> Werte der an 4 Position substituierten 3-Arylidenindolin-2-one  
(-- Verbindung unlöslich und nicht getestet)

Auch die synthetisierten Hydrazone wurden auf ihre Zytotoxizität geprüft. Die ermittelten Werte sind im Folgenden tabellarisch dargestellt (Tab. 41).

												
	Br	I	Br	I	Br	I	Br	I	Br	I	Br	I
R =	30	36	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151
IC <sub>50</sub> [μM]:	> 50	> 50	> 50	27	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

Tab. 41: Durch den MTT-Test ermittelte IC<sub>50</sub>-Werte der hergestellten Hydrazone

#### 4.1.2 DISKUSSION DER TESTERGEBNISSE AUS DEM MTT-ASSAY

Der Tab. 40 ist zu entnehmen, dass 3-Arylidenindolin-2-one mit einem Alkynyl- oder Alkenylrest an Position 4 keinerlei zytoxische Aktivität aufweisen. Handelt es sich um einen Vinyl- oder Alkylether, konnte bei einigen Verbindungen eine mäßige Zytotoxizität festgestellt werden. 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl-substituierte 3-Arylidenindolin-2-one hingegen weisen eine nennenswerte Zytotoxizität um die 5 μM auf, die mit der von Cisplatin vergleichbar ist. Diese Zytotoxizität ist anscheinend unabhängig von den Substituenten des Aryliden-Seitenarms.

Bei den Hydrazonen (Tab. 41) konnte nur bei der Iod-Verbindung **143** eine mäßige Zytotoxizität festgestellt werden. Die restlichen Hydrazone ließen keine zytoxische Aktivität erkennen.

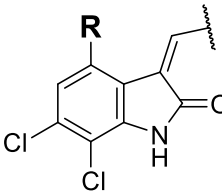
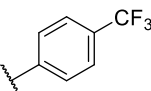
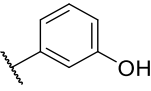
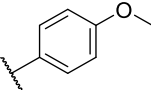
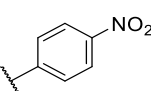
### 4.2 TESTUNG AUF KINASE-INHIBITORISCHE AKTIVITÄT

Im Laufe der Arbeit wurden einige der synthetisierten Synthesezwischenstufen auch auf ihre Kinase-inhibitorische Aktivität getestet. Die Verbindungen wurden im Rahmen einer Kooperation mit Dr. L. Meijer, ManRos Therapeutics (Roscoff, Frankreich) an verschiedenen Kinasen getestet. Dabei wird die zu untersuchende Substanz zusammen mit der entsprechenden Kinase und radioaktiv markiertem ATP ( $^{33}\text{P}$ ) in einer Pufferlösung 30 Minuten lang inkubiert. Das Gemisch wird im Anschluss auf einen Phosphocellulosefilter übertragen. Von diesem wird überschüssiges ATP in einem Waschvorgang mit 0.1 %iger Phosphorsäure entfernt. Die Radioaktivität des an das Enzym gebundenen Phosphats wird mit einem Szintillationszähler gemessen und so die Kinase-Aktivität bestimmt. Grundlagen zum Assay finden sich in der Literatur [169–172]

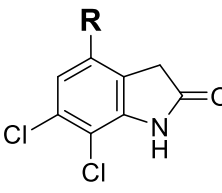

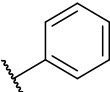
#### 4.2.1 ERGEBNISSE DES KINASE-ASSAYS

Die Testergebnisse zur Kinase-inhibitorischen Aktivität werden im Folgenden tabellarisch dargestellt. In Tab. 42 finden sich die Resultate für verschiedene 3-Arylidenindolin-2-one. Die darauffolgende Tabelle Tab. 43 enthält die Ergebnisse von an Position 4 modifizierten Indolin-2-onen. Tab. 44 zeigt die Kinase-inhibitorische Aktivität der hergestellten Hydrazone bzw. Carbamate. Substanzen mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten zwischen 1  $\mu\text{M}$  und 10  $\mu\text{M}$  werden als moderat aktive Inhibitoren eingestuft. Bei Werten unter 1  $\mu\text{M}$  kann von hochaktiven Verbindungen ausgegangen werden. Bei Verbindungen mit  $\text{IC}_{50}$ -Werten über 10  $\mu\text{M}$  liegen keine nennenswerten Kinase-inhibitorischen Aktivitäten vor.

# BIOLOGISCHE TESTUNG

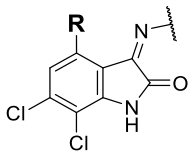



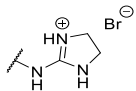
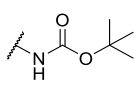
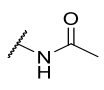
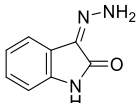
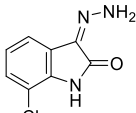
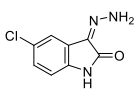
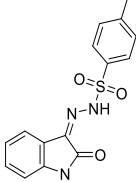
		CDK1	Cdk2/A	CDK5	Cdk9/cyclin T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
 <b>41</b> R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
 <b>45</b> R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<b>5.2</b>	<b>8.9</b>	> 10
 <b>47</b> R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>48</b> R = I	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
 <b>37</b> R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>38</b> R = I	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

Tab. 42: Roscoff Testung I (verschiedene 3-Arylidenindolin-2-one): Werte in [μM]

	CDK1	Cdk2/A	CDK5	Cdk9/cyclin T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
<b>R</b>								
 <b>69</b>	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
 <b>20</b>	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

Tab. 43: Roscoff Testung I (an Position 4 substituierte Indolin-2-one): Werte in [μM]

# BIOLOGISCHE TESTUNG

			CDK1	Cdk2/A	CDK5	Cdk9/cyclin T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
	<b>30</b>	R = Br	> 10	> 10	> 10	<b>3.9</b>	> 10	<b>0.32</b>	<b>1.2</b>	> 10
	<b>36</b>	R = I	> 10	> 10	> 10	<b>9.1</b>	> 10	<b>0.61</b>	<b>0.38</b>	> 10
	<b>142</b>	R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	<b>143</b>	R = I	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<b>5.2</b>	<b>1</b>	> 10
	<b>144</b>	R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	<b>145</b>	R = I	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<b>0.38</b>	> 10
	<b>146</b>	R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<b>2.9</b>	<b>3.2</b>	> 10
	<b>147</b>	R = I	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<b>1.8</b>	<b>2.1</b>	> 10
	<b>148</b>	R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	<b>149</b>	R = I	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	<b>150</b>	R = Br	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
	<b>151</b>	R = I	> 10	> 10	> 10	<b>9.3</b>	> 10	<b>4.9</b>	<b>5.1</b>	> 10
   	literaturbekannte Substanzen		>10	> 10	> 10	> 10	<b>2.8</b>	<b>4.6</b>	> 10	> 10
			>10	> 10	> 10	> 10	<b>4.7</b>	<b>3.1</b>	<b>6.5</b>	> 10
			> 10	> 10	> 10	> 10	<b>3.9</b>	<b>5.9</b>	<b>4.8</b>	> 10
			> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

Tab. 44: Roscoff Testung II verschiedener Hydrazone und Carbazate: Werte in [μM]

#### 4.2.2 DISKUSSION DER TESTERGEBNISSE

Eine Analyse der Kinase-inhibitorischen Aktivitäten und Rückschlüsse hinsichtlich Struktur-Aktivitäts-Beziehung der beschriebenen Substanzen ist aufgrund der relativ niedrigen Anzahl der zur Testung zur Verfügung stehenden Verbindungen nur bedingt möglich. Bei den getesteten 3-Arylidenindolin-2-onen (Tab. 42) zeigte nur eine Verbindung inhibitorische Aktivität. Die Substanz **45** mit dem 3-Hydroxybenzyliden-Seitenarm war in der Lage, die Kinasen CLK1 und DYRK1A im niedrigen  $\mu\text{M}$  Bereich zu hemmen. Elektronenärmere Reste (Tab. 42: **37/38** bzw. **41**), aber auch die Alkyl-Arylether (Tab. 42: **47** bzw. **48**) zeigten keine signifikante Aktivität im verwendeten Assay. Die Art des Halogens an Position 4 scheint hier keinen Einfluss auf die Kinase-inhibitorische Eigenschaft der Verbindungen zu haben. Auch die an Position 4 substituierten Indolin-2-one **20** und **69** zeigten keine Aktivität im Kinase-Assay.

Im Vergleich dazu konnte bei den hergestellten Hydrazonen (Tab. 44), die ursprünglich nur Synthesezwischenstufen (**30** bzw. **36**) für die Herstellung der Indolin-2-one waren, zum Teil sehr starke Kinase-inhibitorische Aktivität verzeichnet werden. Die größte Kinase-inhibitorische Aktivität zeigten dabei die primären Hydrazone **30** bzw. **36** mit überraschend niedrigen  $\text{IC}_{50}$ -Werten im submikromolaren Bereich für die CLK1 und DYRK1A. Dabei wurde mit Iod als Substituent an Position 4 bei DYRK1A ein noch niedrigerer Wert erreicht ( $0.38 \mu\text{M}$ ) als mit dem entsprechenden Brom-Analogon ( $1.2 \mu\text{M}$ ). Bei der CLK1 verhält es sich bezüglich der Halogensubstituenten genau umgekehrt ( $R = \text{Br}$ :  $0.32 \mu\text{M}$ ,  $R = \text{I}$ :  $0.61 \mu\text{M}$ ). Die Kinase-inhibitorische Aktivität an beiden Enzymen ist wahrscheinlich auf die sehr hohe Homologie der beiden Kinasen zurückzuführen. Zudem hemmten sowohl die Brom- als auch die Iod-Verbindung **30** bzw. **36** zusätzlich die Kinase Cdk9. Das *N*-acetylierte Hydrazon **151** wies eine schwächere, aber vergleichbare Aktivität bei den o.g. Kinasen auf. Im Gegensatz dazu zeigte das Brom-Analogon **150** überhaupt keine signifikante Aktivität. Die zweifache Methylierung des Hydrazonstickstoffs bei Verbindung **145** führt schließlich zu einer selektiven Inhibition der DYRK1A im niedrigen submikromolaren Bereich ( $0.38 \mu\text{M}$ ). Interessanterweise ist hier nur das entsprechend Iod-substituierte Hydrazon **145** Kinase-inhibitorisch aktiv, das Brom-Analogon **144** jedoch nicht. Im Vergleich dazu zeigten einfach halogenierte primäre Hydrazone (Tab. 44) geringere Kinase-inhibitorische Aktivität und Selektivität. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um Hydrazone, die in der Literatur z. T. als Synthesezwischenstufen <sup>[158,173,174]</sup> bekannt sind. Sie wurden zu Vergleichszwecken nach entsprechenden Vorschriften synthetisiert und per  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum verifiziert. Jegliche Modifikation des Hydrazonstickstoffs führte, ganz besonders bei größeren Resten, zu einem Aktivitätsverlust. Zukünftige Optimierungsversuche



zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen erscheinen daher wenig lohnenswert, so dass diese Verbindungsklasse nicht mehr weiterbearbeitet wurde.

### 4.3 TESTUNG AUF SIRTUIN-INHIBITION

Nach erfolgreicher Darstellung von an Position 4 substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen (siehe Kap. 3.2.4 und 3.2.5) konnten diese auf ihre biologische Aktivität an verschiedenen Sirtuinen getestet werden. Dies wurde in einer Kooperation mit Prof. Dr. Manfred Jung (Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg) bewerkstelligt. Mit seinem Testsystem, dem sog. Trypsin-Assay, ist es möglich, eine große Anzahl an Substanzen in kurzer Zeit auf ihr inhibitorisches Potential zu testen. Die Testsubstanz wird dabei zusammen mit dem entsprechenden Sirtuin und dem künstlichen Sirtuin-Substrat ZMAL (**153**) inkubiert. Dabei handelt es sich um ein Derivat der Aminosäure Lysin. Diese ist an der Carboxylfunktion über eine Amidbindung mit dem Fluorophor AMC (Aminomethylcumarin) (**155**) verknüpft und an den beiden Aminofunktionen mit der Cbz-Gruppe bzw. Acetylgruppe modifiziert. Sirtuine sind in der Lage, die Acetylgruppe vom Lysinende abzuspalten. Nach erfolgter Inkubation erfolgt in einem zweiten Schritt die Umsetzung mit der Endopeptidase Trypsin. Diese ist nur in der Lage, den desacetylierten Metaboliten ZML (**154**) zu spalten und dabei das Fluorophor AMC freizusetzen. ZMAL wird von der Peptidase nicht umgesetzt. Das freigesetzte Aminomethylcumarin kann fluorimetrisch vermessen werden (Abb. 159). Durch Vergleich der Fluoreszenzintensitäten mit einer Negativ- und Positivkontrolle kann die Desacetylaseaktivität bestimmt werden. Details zu diesem Assay sind in der Dissertation von Dr. Jörg Schemies (Universität Freiburg) <sup>[44]</sup> und in der Literatur zu finden <sup>[175–177]</sup>.

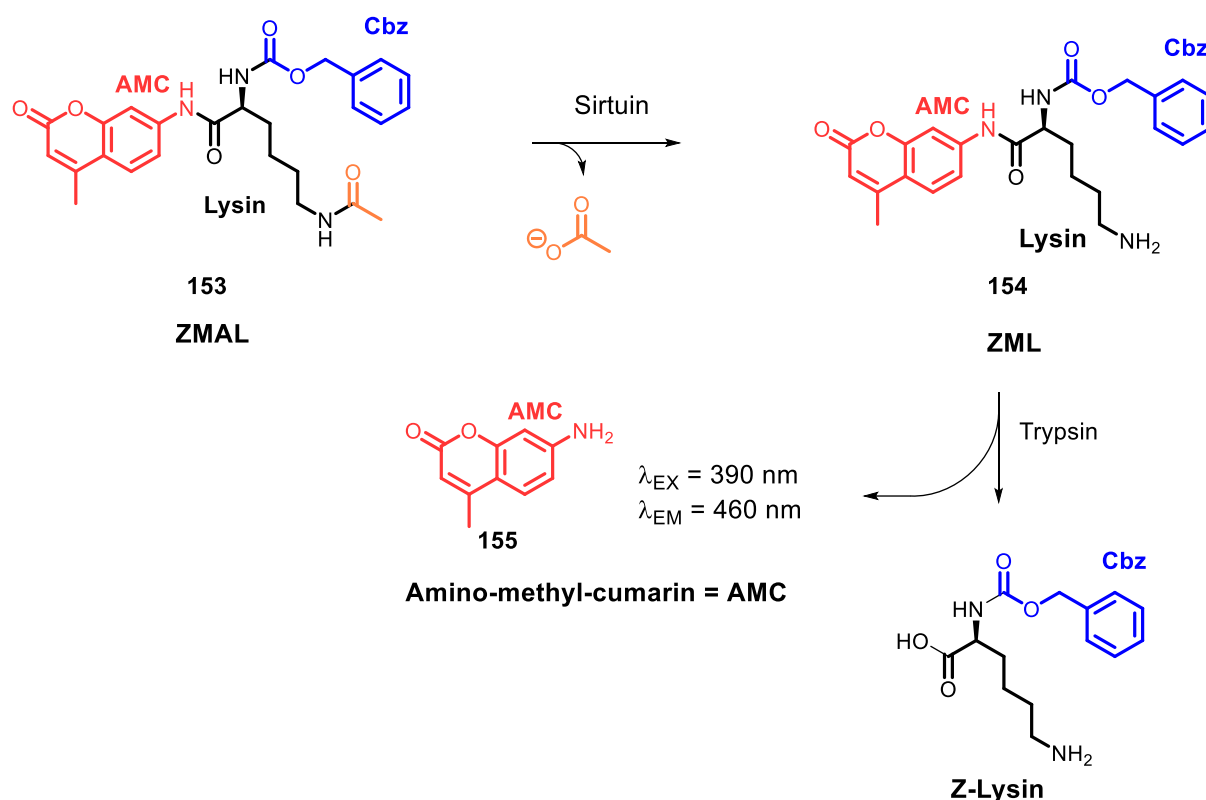
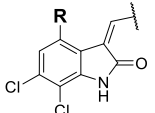
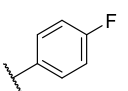
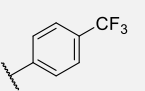
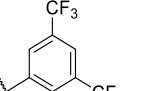
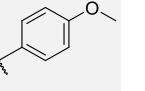
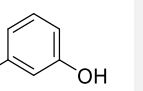
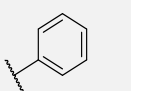


Abb. 159: Schematische Darstellung des Trypsin-Assays ohne Zusatz eines Inhibitors <sup>[175]</sup>

#### 4.3.1 ERGEBNISSE DES SIRTUIN-ASSAYS

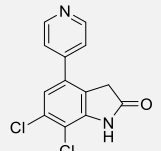
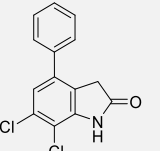
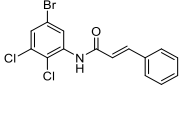
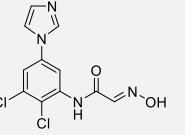
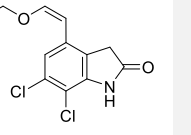
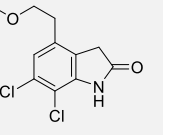
In Tab. 45 und Tab. 46 sind die Testergebnisse verschiedener 3-Arylidenindolin-2-one und Synthesewenstufen an Sirt1 und Sirt2 zusammengefasst. In der darauffolgenden Tabelle (Tab. 47) sind die Aktivitäten der synthetisierten Zielverbindungen an den Sirtuinen 1 – 3 dargestellt. Bei einer Konzentration von jeweils 50  $\mu\text{M}$  wurden in einem Vorscreening potentielle Sirtuin-Inhibitoren gesichtet. Die Auswahl wurde durch ein anschließendes Testen bei einer Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  nochmals eingengt. Die Ergebnisse der Sirtuininhibition bei der jeweiligen Konzentration werden in [%] angegeben und sind in der Tabelle durch einen Schrägstrich getrennt. Mit „n.i.“ werden Substanzen gekennzeichnet, die im Trypsin-Assay keine signifikante Aktivität zeigten. Überstieg die Aktivität einen bestimmten Prozentwert, so wurde für die Substanz ein  $\text{IC}_{50}$ -Wert berechnet und in [ $\mu\text{M}$ ] angegeben. Unlösliche und somit nicht testbare Verbindungen wurden in den Tabellen mit „--“ gekennzeichnet.

# BIOLOGISCHE TESTUNG

							
<b>R = Br</b>	<b>37</b>	<b>39</b>	<b>41</b>	<b>43</b>	<b>47</b>	<b>45</b>	<b>52</b>
<b>Sirt1</b>	--	--	n.i.	n.i.	--	--	n.i.
<b>Sirt2</b>	--	--	28/32	38/14	--	--	41/n.i.
<b>R = I</b>	<b>38</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>44</b>	<b>48</b>	<b>46</b>	<b>53</b>
<b>Sirt1</b>	13/n.i.	n.i.	16/n.i.	n.i.	>150 $\mu$ M	n.i.	21/n.i.
<b>Sirt2</b>	<b>43 <math>\mu</math>M</b>	<b>57 <math>\mu</math>M</b>	47/21	47/21	<b>40 <math>\mu</math>M</b>	66/25	55/34

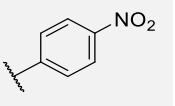
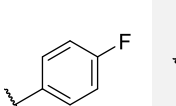
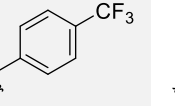
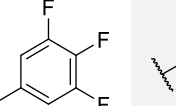
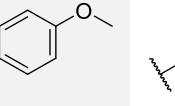
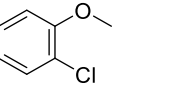
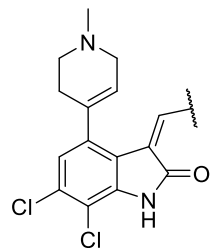
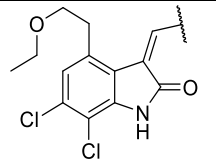
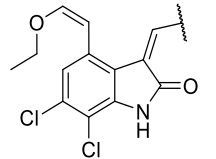
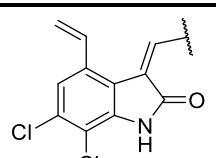
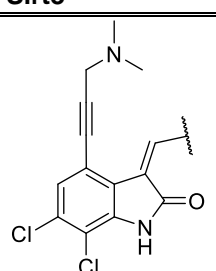
Tab. 45: Testung verschiedener 3-Arylidenindolin-2-one an Sirt1 und Sirt2 (-- = unlöslich und nicht getestet).

Falls nicht anders angegeben handelt es sich um die Sirtuininhibition in [%] bei 50  $\mu$ M/10  $\mu$ M.

						
	<b>54</b>	<b>20</b>	<b>87</b>	<b>82</b>	<b>73</b>	<b>76</b>
<b>Sirt1</b>	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	11	14
<b>Sirt2</b>	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
<b>Sirt3</b>	*	*	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.

Tab. 46: Testung verschiedener Synthesezwischenstufen an Sirt1 – 3 (-- = unlöslich und nicht getestet, \* = nicht an diesem Enzym getestet). Falls nicht anders angegeben handelt es sich um die Sirtuininhibition in [%] bei 50  $\mu$ M/10  $\mu$ M.

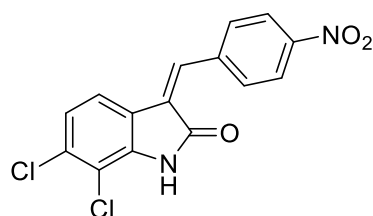
**BIOLOGISCHE TESTUNG**

						
 <b>Sirt1</b> <b>Sirt2</b> <b>Sirt3</b>	<b>115</b>  16 <b>39 <math>\mu</math>M</b> n.i.	<b>116</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>117</b>  n.i. n.i. n.i.	/		<b>118</b>  n.i. n.i. n.i.
 <b>Sirt1</b> <b>Sirt2</b> <b>Sirt3</b>	<b>119</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>120</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>121</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>122</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>123</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>124</b>  n.i. n.i. n.i.
 <b>Sirt1</b> <b>Sirt2</b> <b>Sirt3</b>	<b>125</b>  26 13 12	<b>126</b>  10 n.i. n.i.	<b>127</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>128</b>  n.i. n.i. n.i.	<b>129</b>  15 n.i. n.i.	<b>130</b>  11 18 n.i.
 <b>Sirt1</b> <b>Sirt2</b> <b>Sirt3</b>	<b>131</b>  16 19 n.i.	<b>132</b>  34 10 10	<b>133</b>  41 26 11	<b>134</b>  14 n.i. n.i.	<b>135</b>  21 13 n.i.	<b>136</b>  33 n.i. 22
 <b>Sirt1</b> <b>Sirt2</b> <b>Sirt3</b>	/		<b>114</b>  n.i. 10 n.i.	<b>111</b>  23 48 n.i.	/	

Tab. 47: Testung der Zielverbindungen an Sirt1 – 3. Falls nicht anders angegeben handelt es sich um die Sirtuininhibition in [%] bei 50  $\mu$ M.

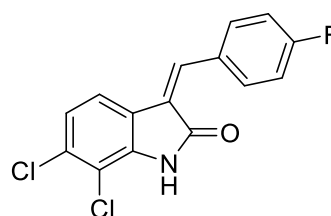
### 4.3.2 DISKUSSION DER TESTERGEBNISSE

Unter den getesteten Verbindungen lohnte es sich nur bei einigen wenigen Substanzen, einen  $IC_{50}$ -Wert zu bestimmen. Für die Synthesezwischenstufen **38**, **40** und **48** und das 3-Arylidenindolin-2-on **115** wurden  $IC_{50}$ -Werte an Sirt2 ermittelt. Überraschenderweise konnten für die Zielstrukturen mit dem *p*-Methoxybenzyliden-Seitenarm überhaupt keine signifikanten Aktivitäten festgestellt werden (Tab. 47: **118**, **123**, **129** und **135**). Die Verbindungen **37** und **39** mit den elektronenarmen *p*-Nitrobenzyliden- und *p*-Fluorbenzyliden-Seitenarmen erwiesen sich im Gegensatz zu den Leitstrukturen (Abb. 160) ebenfalls als inaktiv. Die entsprechenden 4-Iod-Analoga **38** und **40** wiesen im Gegensatz dazu eine gewisse Aktivität auf. Überraschenderweise konnte diese Aktivität durch die Einführung diverser anderer Substituenten an Position 4 nicht gesteigert bzw. ein  $IC_{50}$ -Wert unter 10  $\mu$ M an Sirt2 erreicht werden. Der beste Wert konnte bei Verbindung **115** mit 39  $\mu$ M an Sirt2 ermittelt werden. Doch auch dieser blieb weit hinter den Erwartungen zurück. Für den direkten Vergleich wurden daher die beiden Leitstrukturen von Huber <sup>[40]</sup> (Abb. 160) als Referenzsubstanzen im Trypsin-Assay auf ihre Aktivität überprüft. Die ermittelten Werte aus der Veröffentlichung <sup>[41]</sup> bzw. den Dissertationen <sup>[40,44]</sup> ließen sich dabei nicht reproduzieren. Es konnte bei beiden Leitstrukturen überhaupt keine Aktivität an den Sirtuinen 1 – 3 verzeichnet werden. Mögliche Fehlerquellen, die zu einem falschen Ergebnis hätten führen können, wurden systematisch ausgeschlossen: Die verwendeten Enzyme wurden vor Beginn des Trypsin-Assays auf ihre Aktivität hin überprüft. Testsubstanzen wurden auf Eigenfluoreszenz überprüft und diese gegebenenfalls berücksichtigt und vermerkt. Die Prüfung der Substanzen wurde zweifach durchgeführt. Die Strukturen der Testsubstanzen wurden durch HRMS und 2D-NMR-Spektren bestätigt. Von den Referenzsubstanzen wurden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zur Strukturbestätigung angefertigt und mit den Literaturwerten verglichen <sup>[40]</sup>.



**17**

$IC_{50}$  10  $\mu$ M



**18**

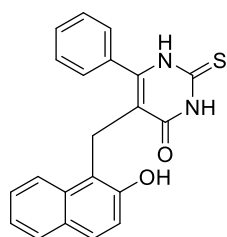
$IC_{50}$  33  $\mu$ M

Abb. 160: Leitstrukturen für potentielle Sirt2-Inhibitoren nach Dr. Kilian Huber und publizierte Aktivitäten an Sirt2 <sup>[40,44]</sup>

## BIOLOGISCHE TESTUNG

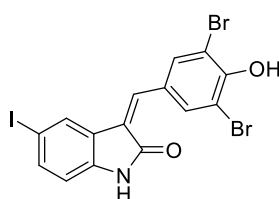
Da die Zielverbindungen aufbauend auf den genannten Leitstrukturen hergestellt wurden, waren die enttäuschenden Testergebnisse (Tab. 47) im Nachhinein betrachtet nicht mehr überraschend.

Die Aktivitäten der synthetisierten Verbindungen sind jedoch vergleichbar mit den  $IC_{50}$ -Werten von Cambinol (**8**), GW5074 (**14**) und Sunitinib (**16**) (Abb. 161) [33,36,41]. Diese literaturbekannten Verbindungen sind in der Lage Sirtuine zu inhibieren. Verbindungen **8** und **14** sind kommerziell erhältlich und das 3-Arylidenindolin-2-on **16** ist unter dem Handelsnamen Sutent® als Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor zugelassen. Wie den Werten zu entnehmen ist, liegen die ermittelten  $IC_{50}$ -Werte meiner drei aktivsten 3-Arylidenindolin-2-one (**38**, **48** und **115**) im gleichen Bereich wie die der nachfolgend abgebildeten Verbindungen. Die Einführung von Substituenten an Position 4 der 3-Arylidenindolin-2-one, für die Dockingstudien mit Cambinol die Anregung gegeben hatten (siehe Kap. 2), brachte jedoch nicht die erhoffte deutliche Steigerung der inhibitorischen Aktivität.



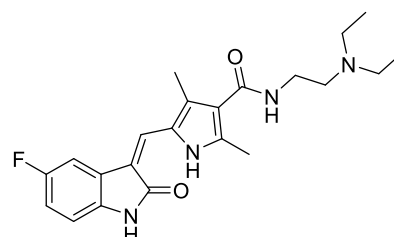
**8**

**Cambinol**  
 $IC_{50}$  Sirt1 56  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  Sirt2 59  $\mu$ M  
Sirt5: 42 % at 300  $\mu$ M



**14**

**GW5074**  
 $IC_{50}$  Sirt1 42  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  Sirt2 16  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  Sirt3 25  $\mu$ M  
 $IC_{50}$  Sirt5 20  $\mu$ M



**16**

**Sunitinib**  
 $IC_{50}$  Sirt2 123  $\mu$ M

Abb. 161: Literaturbekannte Sirtuin-Inhibitoren

Für die Entwicklung zukünftiger Sirtuin-Inhibitoren kann aufgrund der vorliegenden Resultate die 3-Arylidenindolin-2-on-Grundstruktur nicht mehr als vielversprechend betrachtet werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Projekt zur Synthese von 4-substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen geht auf die Arbeit von Dr. Kilian Huber zurück <sup>[40]</sup>. Im Laufe seiner Arbeit stellte er u.a. 3-Arylidenindolin-2-one **A** durch Umsetzung von 6,7-Dichlorindolin-2-on (**15**) mit verschiedenen aromatischen Aldehyden her. Das Indolinon **15** wurde in einer zweistufigen Synthese erhalten. Ausgehend vom Anilin **156** wurde zuerst mit einer modifizierten Gassman-Indol-Synthese der Heterocyclus **157** hergestellt, der anschließend reduktiv entschwefelt wurde (Abb. 162). Aufgrund der von Huber beschriebenen biologischen Aktivität von 3-Arylidenindolin-2-onen an diversen Sirtuinen <sup>[40,41]</sup> sollten weitere Strukturanaloga zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen hergestellt werden. Cambinol (**8**) bindet ähnlich und hat zusätzlich einen Aromaten an einer Stelle, die der Position 4 entspricht.

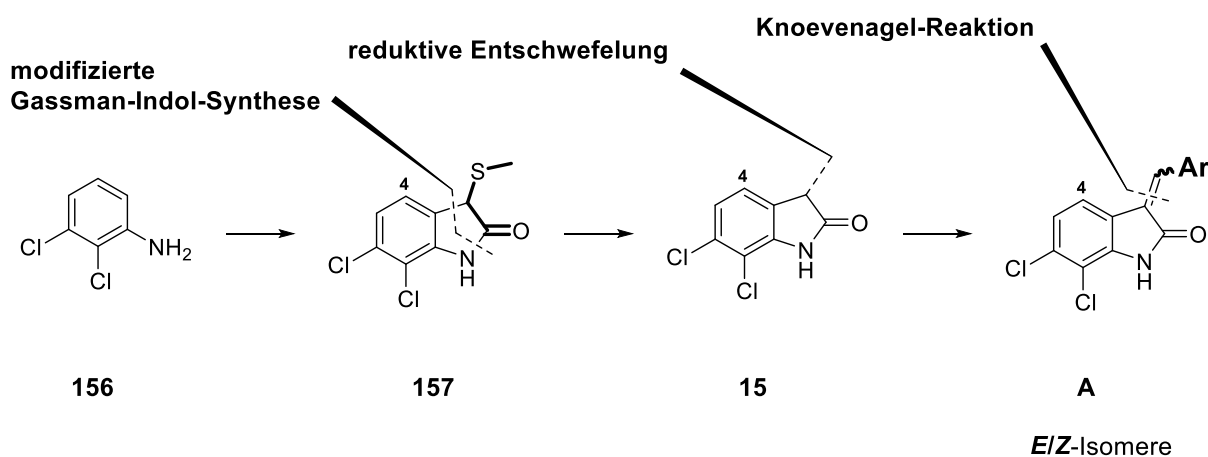


Abb. 162: 3-Arylidenindolin-2-one nach Dr. Kilian Huber <sup>[40]</sup>

Grundstein für die vorliegende Arbeit sind dabei die Sirt2-Inhibitoren **17** und **18** <sup>[41]</sup>.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die gezielte Modifikation der Position 4 von 3-Arylidenindolin-2-onen. Ausgehend von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) bzw. dem Iod-Analogon **35** sollten verschiedene Substituenten, v.a. Aromaten (vgl. Cambinol (**8**)), an Position 4 mit Hilfe von Kreuzkupplungsreaktionen eingeführt werden. Daher war es dringend nötig, für die Synthese der zentralen Bausteine **19** bzw. **35** einen effektiveren Zugang zu entwickeln.

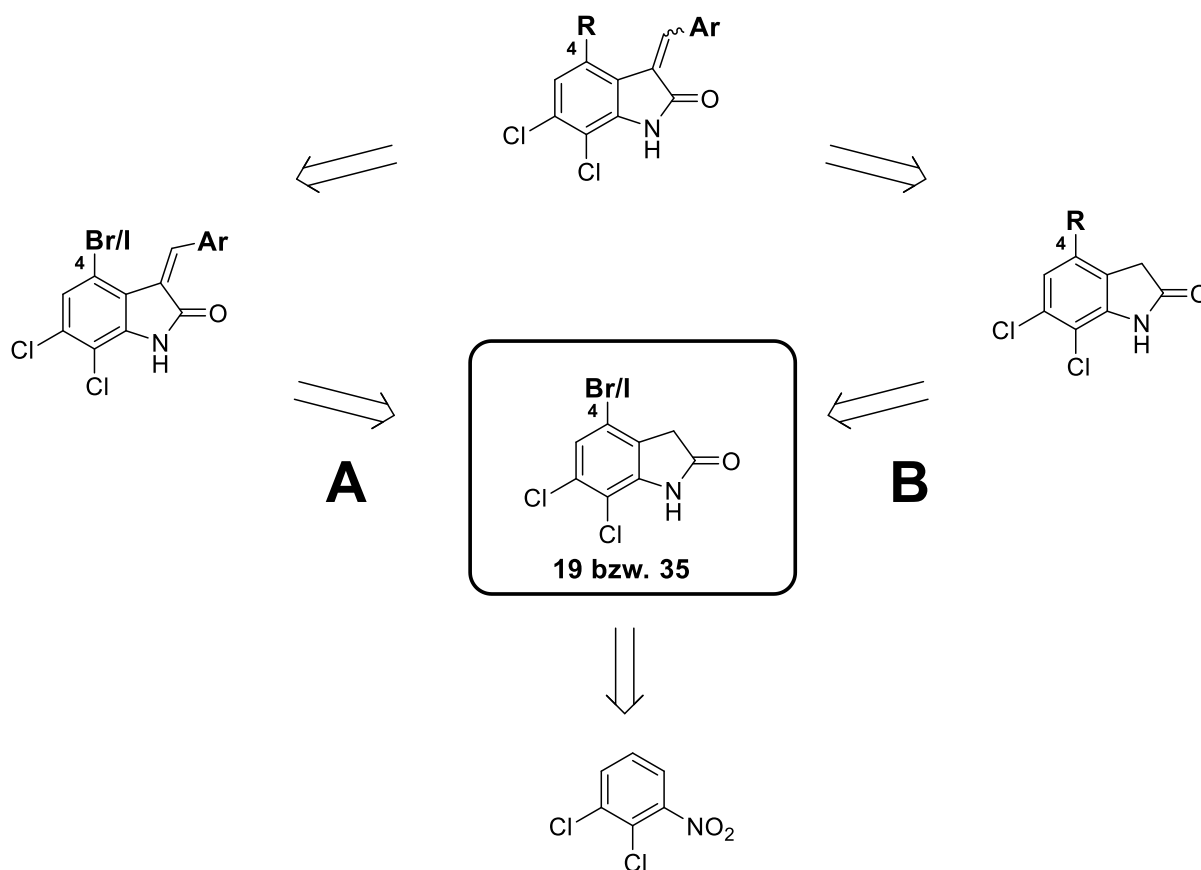


Abb. 163: Schematische Übersicht zur geplanten Synthese von 4-substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen mit variablen Resten R an C-4

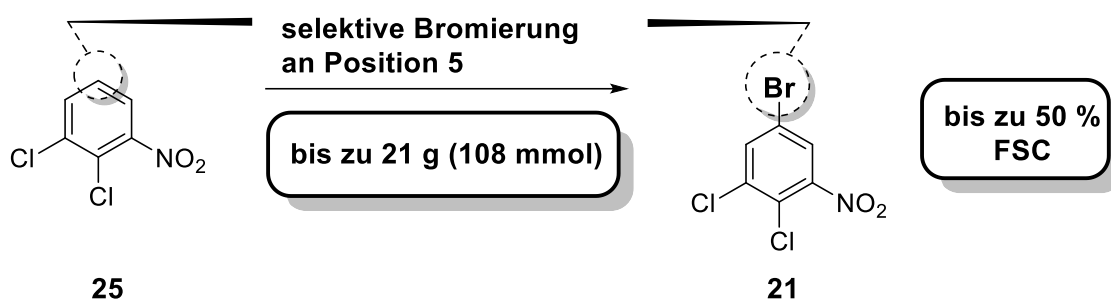
Ausgehend vom zentralen Baustein **19** bzw. dessen Iod-Analogon **35** ergaben sich prinzipiell zwei Syntheserouten, die sich bezüglich der Abfolge der Reaktionsschritte unterscheiden (Abb. 163: **A** und **B**). **Variante A** sieht zuerst die Knoevenagel-Kondensation mit einem aromatischen Aldehyd vor, gefolgt von der Modifizierung an Position 4 mit Hilfe von Kreuzkupplungsreaktionen. Die Alternative (**Variante B**) dazu bestand in der Einführung des Substituenten an Position 4 bevor die Kondensation mit verschiedenen aromatischen Aldehyden zum Endprodukt durchgeführt werden sollte (siehe Kap. 2.2).

Alternative Synthesestrategien zur Darstellung der Zielstrukturen blieben leider erfolglos (siehe Kap. 3.2.3). Mit Ausnahme der Verbindungen **21** bzw. **22** wurden sämtliche Produkte ausschließlich über Fällungs- und Waschvorgänge aufgereinigt und isoliert.

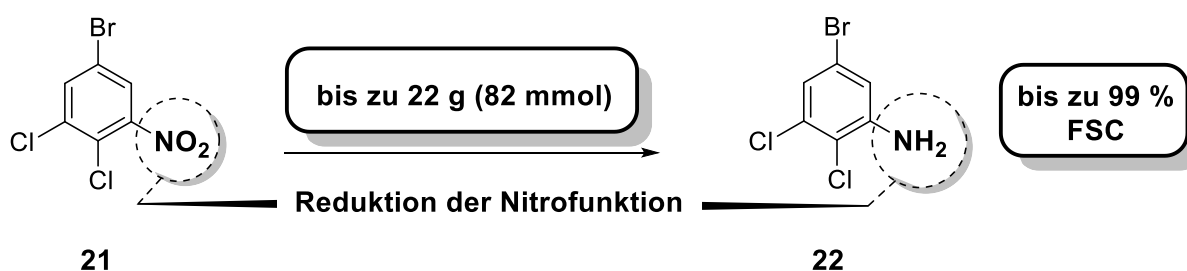


## 5.1 SYNTHESE DER ZENTRALEN BAUSTEINE 19 UND 35

Das Indolin-2-on **19** sollte ausgehend von 1,2-Dichlor-3-nitrobenzen (**25**) dargestellt werden. Im ersten Schritt wurde dazu der Nitroaromat **25** in konzentrierter Schwefelsäure in Gegenwart von Brom zum 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**) umgesetzt. Die Ausbeuten fielen mit ca. 50 % relativ mäßig aus, dafür konnte die Reaktion aber im Grammmaßstab (ca. 21 g; 108 mmol) durchgeführt werden (siehe Kap. 3.1.1.1, Abb. 164).

Abb. 164: Synthese von 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**)

Die anschließende Reduktion zum Anilin **22** mit Eisenpulver in wässriger Essigsäure konnte in Ausbeuten bis zu 99 % durchgeführt werden. Auch hier konnte die Reaktion im Grammmaßstab durchgeführt werden (22 g; 82 mmol) (siehe Kap. 3.1.1.2, Abb. 165).

Abb. 165: Reduktion zum Anilin **22**

Vom Anilin **22** ausgehend wurde in zwei Schritten versucht die Cyclisierung zum Indolin-2-on **19** durchzuführen. Die Cyclisierung über die Stollé-Reaktion verlief leider erfolglos und wurde alsbald aufgegeben (siehe Kap. 3.1.1.3, Abb. 166).

## ZUSAMMENFASSUNG

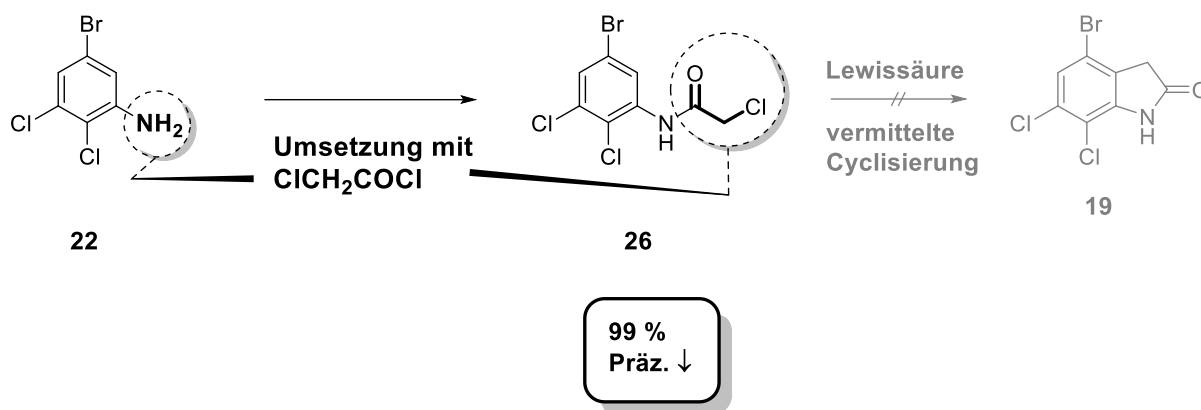


Abb. 166: Versuch zur Synthese des Indolin-2-ons ausgehend vom Anilin **22**

Das Acetanilid **26** wurde für einen alternativen Zugang zum Indolin-2-on-Baustein **19** verwendet. In Anlehnung an eine Methode von Prinz et al. <sup>[61]</sup> wurde **26** zunächst in exzellenten Ausbeuten in das Pyridiniumsalz **27** überführt. Anschließende Umsetzung mit *N,N*-Dimethylnitrosoanilin ergab in Ausbeuten bis 81 % das Nitron **28**, welches anschließend mit Hilfe eines sauren Ionenaustauschers gespalten und mit Hydroxylaminhydrochlorid zum Isonitrosoacetanilid **23** umgesetzt werden konnte (siehe Kap. 3.1.1.6, Abb. 167).

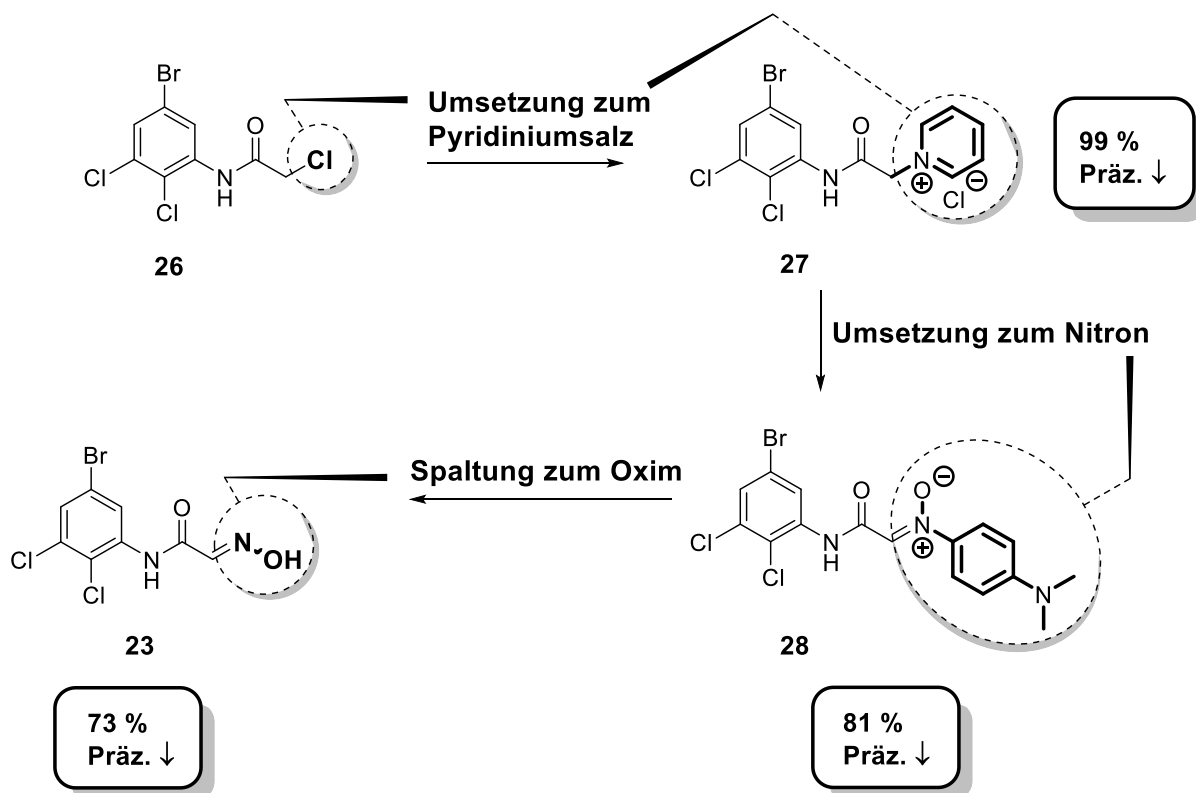


Abb. 167: Synthese des Isonitrosoacetanilids **23**

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine bewährte und alternative Synthese für Isonitrosoacetanilide ist die Umsetzung von Chloralhydrat und Hydroxylaminsulfat mit dem entsprechenden Anilin nach Sandmeyer <sup>[58]</sup>. Trotz zahlreicher Optimierungsversuche konnte mit dieser Methode keine zufriedenstellende Ausbeute erreicht werden (siehe Kap. 3.1.1.5).

Letztendlich konnte in Anlehnung an eine Methode von Rewcastle et al. <sup>[62]</sup> ausgehend vom Anilin **22** in nur zwei Reaktionsschritten (siehe Kap. 3.1.1.7) das Isonitrosoacetanilid **23** in sehr guten Ausbeuten von bis zu 98 % im Grammmaßstab (bis zu 9 g, 38 mmol) dargestellt werden (siehe Kap. 3.1.1.7, Abb. 168).

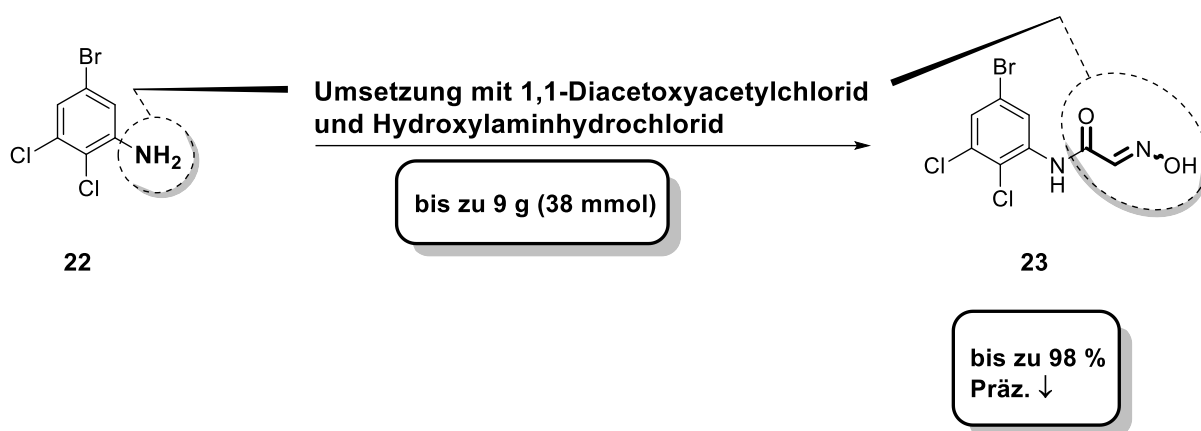


Abb. 168: Kürzere und effektivere Synthese des Isonitrosoacetanilids **23**

Das Isonitrosoacetanilid **23** konnte anschließend unter schwefelsauren Bedingungen zum Indolin-2,3-dion **24** cyclisiert werden. In einer Wolff-Kishner-Reduktion wurde dann der zentrale Baustein **19** dargestellt. Sowohl die Cyclisierung zum Indolin-2,3-dion **24** als auch die Reduktion zum Indolin-2-on **19** konnten im Grammmaßstab und mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden (siehe Kap. 3.1.1.8, Abb. 169).

## ZUSAMMENFASSUNG

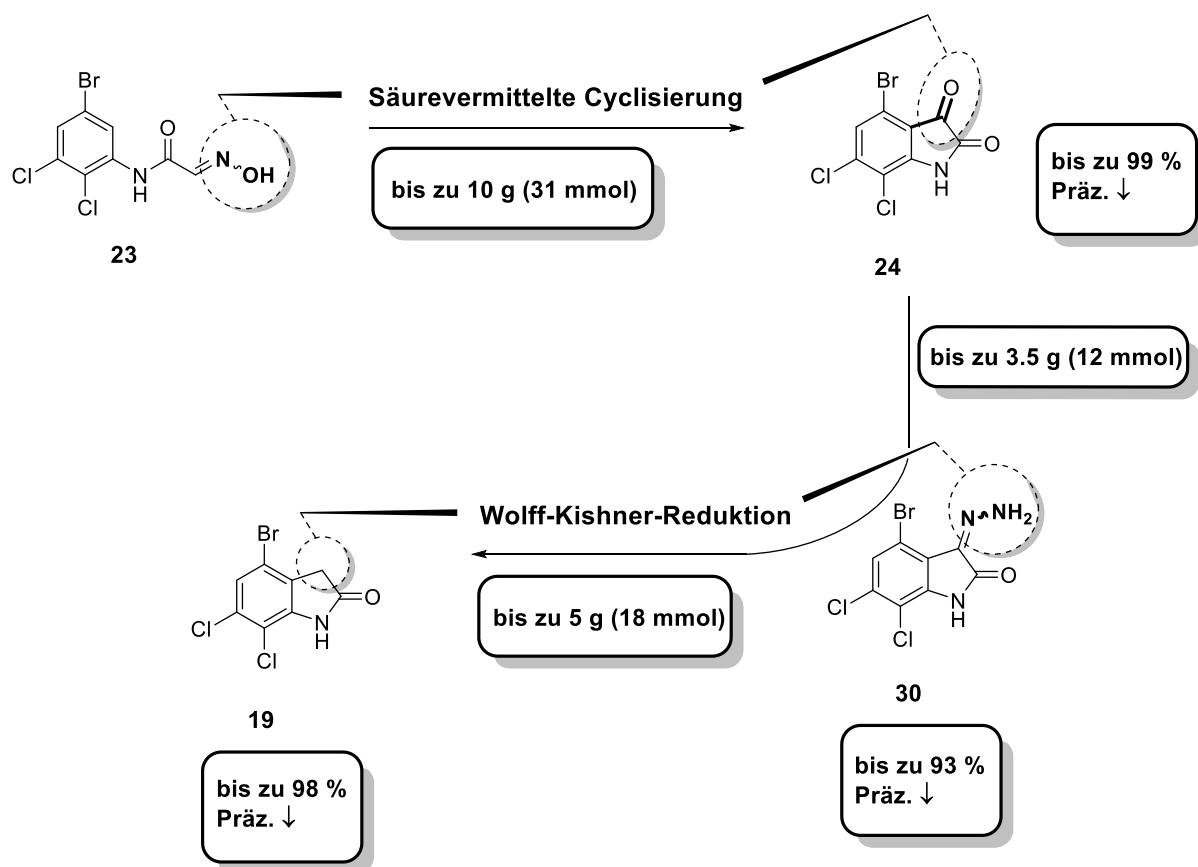


Abb. 169: Synthese des zentralen Bausteins **19**

In Erwartung besserer Ergebnisse bei den anstehenden Kreuzkupplungsreaktionen wurde auch das 4-Iod-Analogon **35** synthetisiert. Nachdem direkte Iodierungsversuche an 2,3-Dichlornitrobenzen **25** gescheitert waren (siehe Kap. 3.1.2.1), gelang nach zahlreichen Optimierungsversuchen die Einführung eines Iodsubstituenten durch die „Aromatische Finkelstein-Reaktion“. Der bereits vorhandene Bromsubstituent in **22** wurde dabei in Anwesenheit katalytischer Mengen Kupfer(I)iodid, Natriumiodid und 1,3-Diaminopropan durch Iod ersetzt. Leider konnte eine analoge Iodierung weder auf der Stufe des bereits hergestellten 4-Bromindolin-2-ons **19** noch auf der Stufe des Indolin-2,3-dions **24** durchgeführt werden (siehe Kap. 3.1.2.2). Nach zahlreichen Versuchen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte auf der Stufe des Anilins **22** erfolgreich Brom gegen Iod ausgetauscht werden (siehe Kap. 3.1.2.3 und 3.1.2.4, Abb. 170).

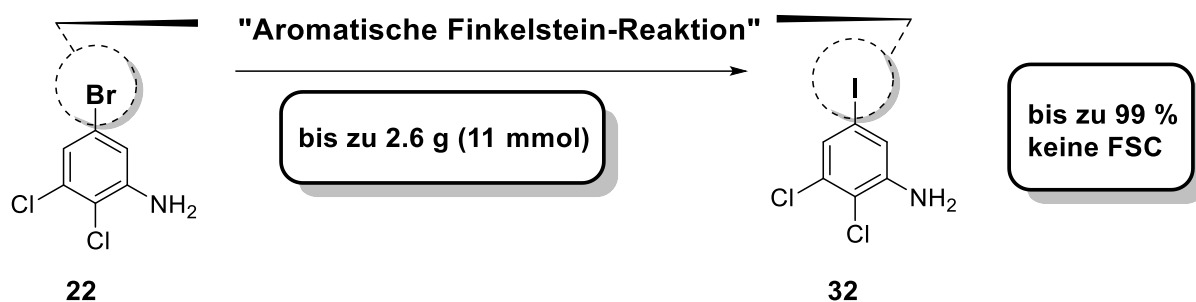


Abb. 170: „Aromatische Finkelstein-Reaktion“ zur Synthese des Iodanilins **32**

Ausgehend von dem so erhaltenen Iodanilin **32** erfolgte die Synthese des 4-Iodindolin-2-ons **35** analog zur Synthese von 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**). Die Isolierung der Intermediate und des Produkts gelang mit durchgehend sehr guten Ausbeuten.

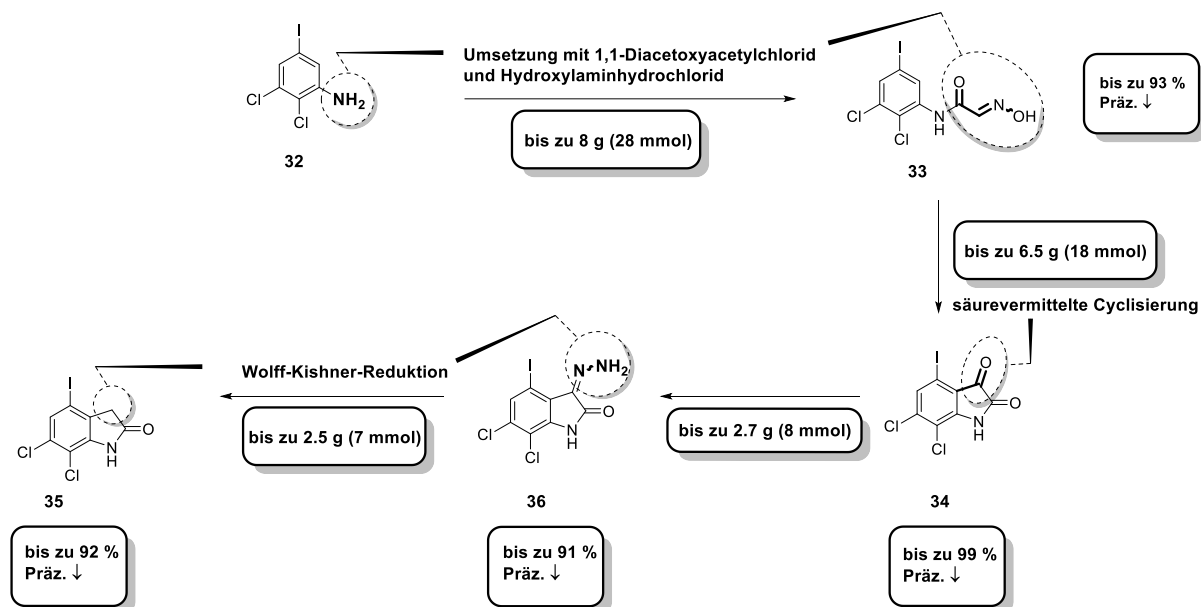


Abb. 171: Synthese des zentralen Bausteins **35**

## 5.2 WEGE ZUR ZIELSTRUKTUR

Ausgehend von den zentralen Bausteinen eröffneten sich, wie oben geschildert, zwei unterschiedliche Synthesewege (**Varianten A** und **B**), die sich nur bezüglich der Abfolge der Syntheseschritte (Knovenagel-Kondensation an C-3, Kreuzkupplung an C-4) unterscheiden (siehe Kap. 2.2, Abb. 163). Die Bausteine **19** bzw. **35** konnten mit einer Reihe unterschiedlicher

## ZUSAMMENFASSUNG

aromatischer Aldehyde zu den entsprechenden 3-Arylidenindolin-2-onen umgesetzt werden (siehe Kap. 3.2, Abb. 172). Sämtliche Kondensationsprodukte zeigten die unangenehme Eigenschaft, in gängigen Lösungsmitteln sehr schlecht löslich zu sein, was die Herstellung homogener Reaktionslösungen bei den Folgereaktionen extrem erschwerte. Aus diesem Grund entschloss ich mich nach einer Reihe frustrierender Versuche, zuerst die Modifikation an Position 4 vorzunehmen und danach die Knoevenagel-Kondensation anzuschließen.

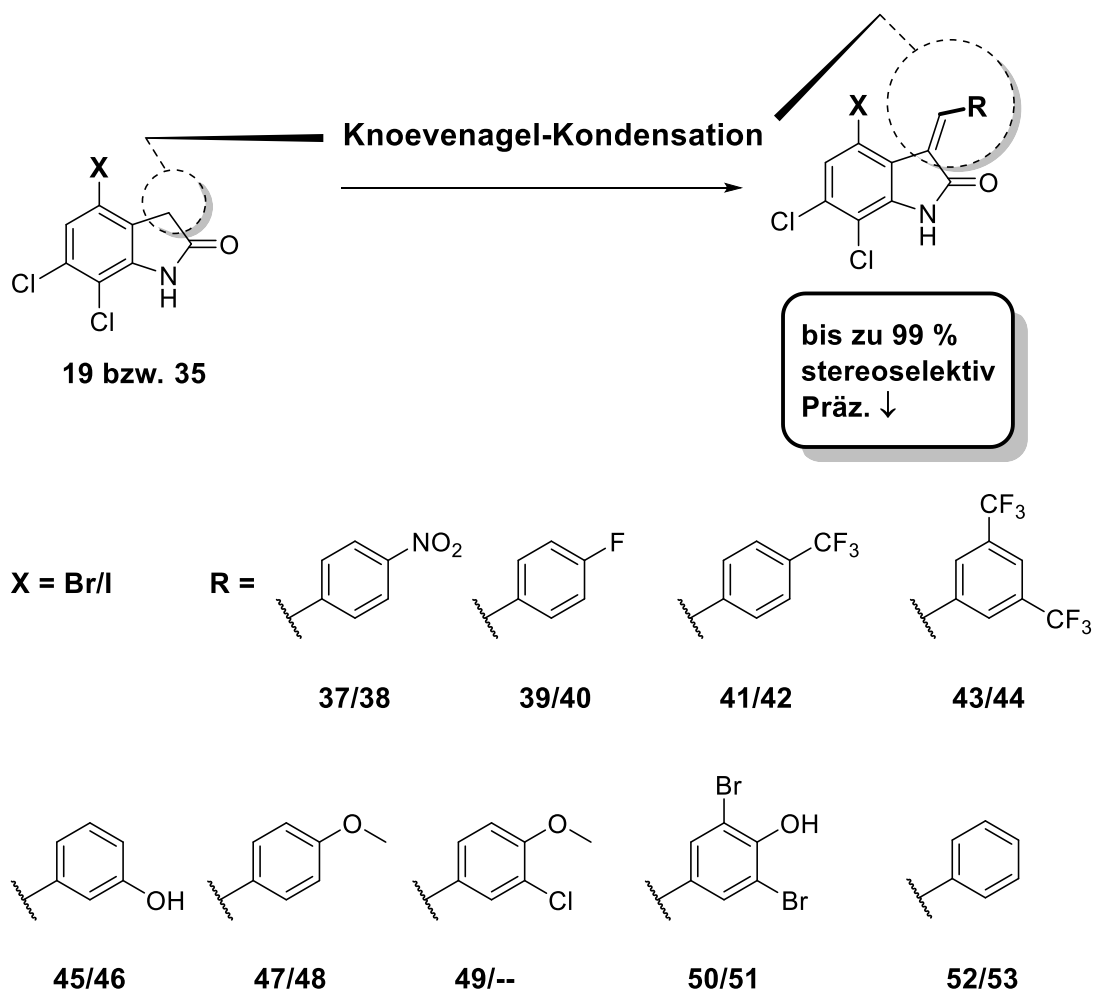


Abb. 172: Kondensationsprodukte aus der Knoevenagel-Kondensation mit verschiedenen substituierten Benzaldehyden

## 5.2.1 MODIFIKATION AN POSITION 4 DER INDOLIN-2-ONE 19 UND 35

**Variante B** sah unterschiedliche Kreuzkupplungsreaktionen zur Einführung diverser Substituenten an C-4 vor (siehe Kap. 3.2.1, Abb. 173). Etablierte Kreuzkupplungsreaktionen lieferten trotz zahlreicher Optimierungsversuche dabei selten das gewünschte Kupplungsprodukt. Konnte die Reaktion, wie bei der Suzuki-Kupplung, dennoch erfolgreich durchgeführt werden (siehe Kap. 3.2.1.1), dann war die Ausbeute des isolierten sauberen Produkts nicht zufriedenstellend oder es war kein Scale-Up möglich. Da jedoch größere Mengen der Kupplungsprodukte für die weitere Umsetzung mit verschiedenen aromatischen Aldehyden benötigt wurden, mussten die meisten dieser Syntheserouten verworfen werden.

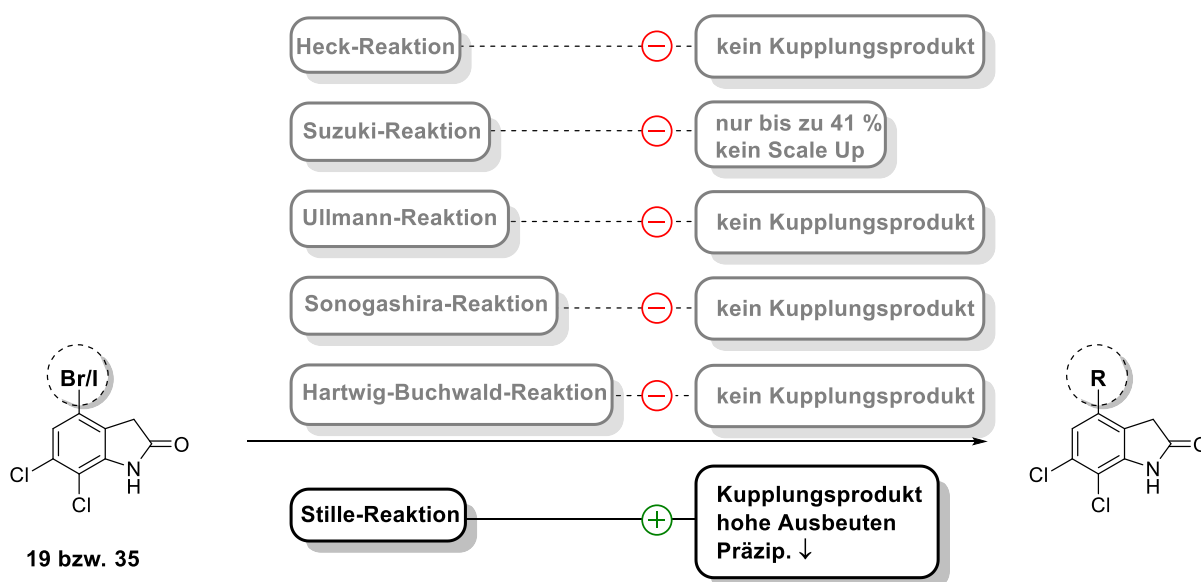


Abb. 173: Schematische Übersicht der durchgeführten Kreuzkupplungsreaktionen zur Modifikation der Position 4 ausgehend von den Indolin-2-onen 19 bzw. 35

Einzige Ausnahme bildete dabei die Stille-Reaktion (siehe Kap. 3.2.1.6, Abb. 174). Mit dieser Kreuzkupplungsreaktion konnten nach Optimierung der Versuchsparameter hervorragende Ausbeuten bis zu 98 % erreicht werden. Die Versuchsdurchführung unter Mikrowellenbedingungen verkürzte zudem die Reaktionszeit.

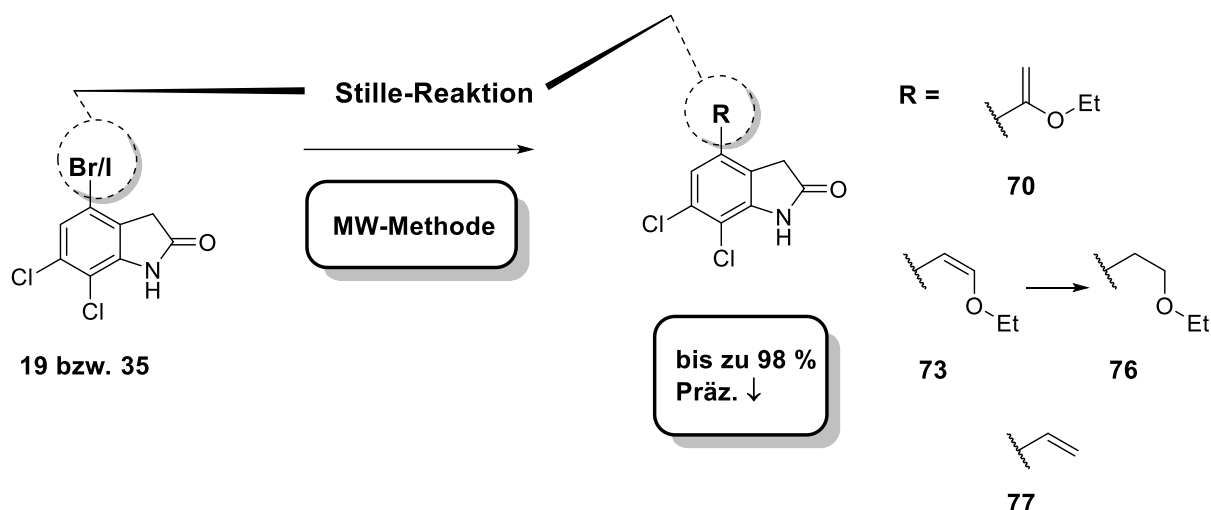


Abb. 174: Durchgeführte Stille-Reaktionen

Die geplante reduktive Aminierung (siehe Kap. 3.2.1.6.1.1 und 3.2.1.6.2.1) der Stille-Kupplungsprodukte **70** bzw. **73** verlief leider erfolglos. Es konnte jedoch in relativ guten Ausbeuten der Enoether **73** zum Alkylether **76** reduziert werden. Die Stille-Produkte konnten im Anschluss mit verschiedenen aromatischen Aldehyden in einer Knoevenagel-Reaktion umgesetzt werden.

## 5.2.2 SYNTHESE DER ZIELSTRUKTUREN NACH VARIANTE A

Trotz der extrem schlechten Löslichkeit der 3-Arylidenindolin-2-one (siehe Kap. 3.2) ist es mir gelungen, zumindest zwei Zielstrukturen nach **Variante A** (siehe Kap. 2.2) herzustellen. Mit Hilfe der Sonogashira-Reaktion war es möglich, *N,N*-Dimethylpropargylamin als Substituenten an Position 4 einzuführen (siehe Kap. 3.2.4). Die Produkte konnten durch Präzipitation aus der Reaktionslösung und anschließendes Waschen isoliert werden (Abb. 175).



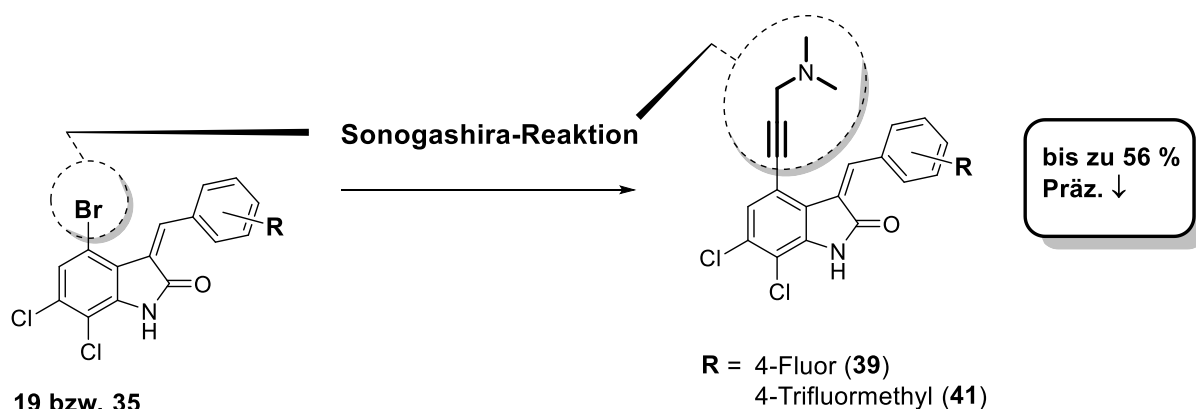


Abb. 175: Sonogashira-Reaktion zur Synthese der 4-substituierten 3-Arylidenindolin-2-one 39 und 41

### 5.2.3 SYNTHESE DER ZIELSTRUKTUREN NACH VARIANTE B

Das Gros der Zielstrukturen konnte nach **Variante B** (siehe Kap. 2.2) dargestellt werden. Als Synthesebausteine wurden vier Kreuzkupplungsprodukte aus Suzuki- und Stille-Reaktionen verwendet (siehe Kap. 3.2.1 und 3.2.5). Die Umsetzung mit verschiedenen aromatischen Aldehyden in einer Knoevenagel-Reaktion ermöglichte den Zugang zu an Position 4 modifizierten 3-Arylidenindolin-2-onen (Abb. 176). Die synthetisierten Verbindungen konnten durch Präzipitation beim Abkühlen auf Raumtemperatur und einem anschließenden Waschvorgang in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Von den möglichen *E*/*Z*-Isomeren wurde ausschließlich die *Z*-Konfiguration erhalten.

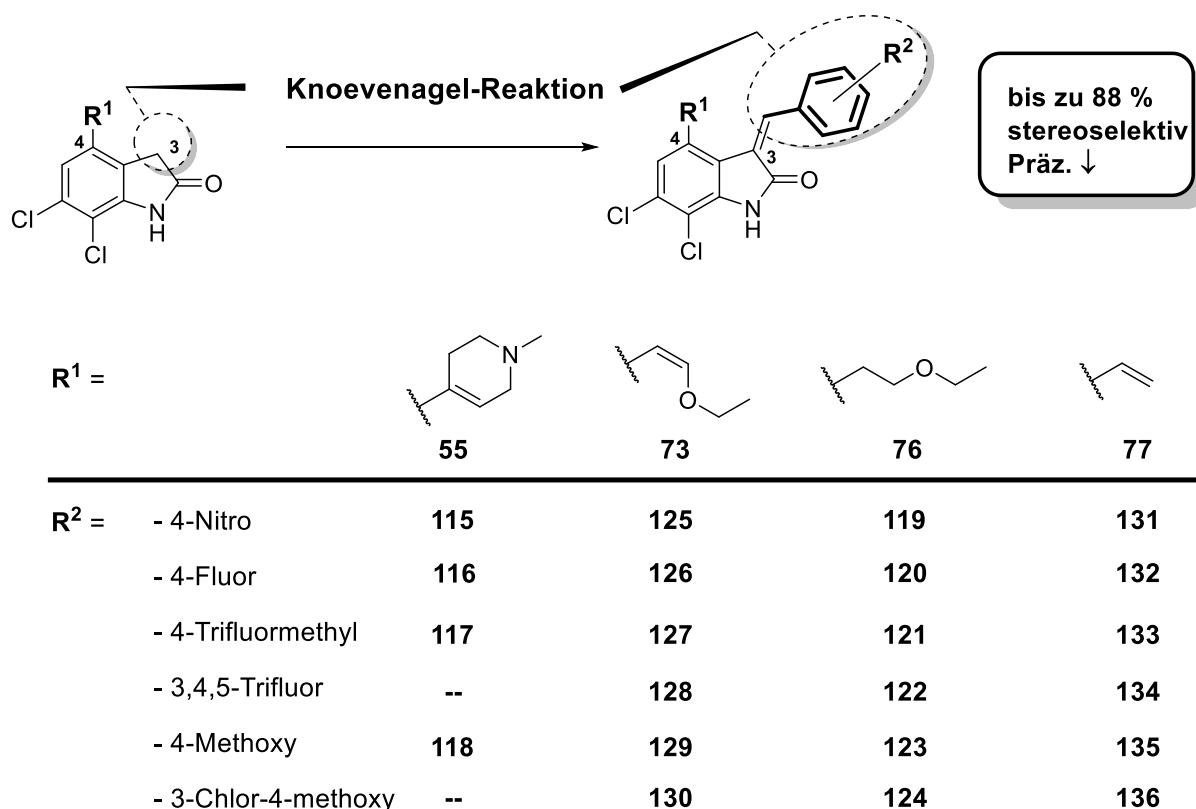


Abb. 176: Synthese der Zielstrukturen nach Variante B (-- = nicht synthetisiert)

## 5.2.4 SYNTHESE VERSCHIEDENER BIOLOGISCH AKTIVER HYDRAZONE

Die Hydrazone **30** und **36** fielen als Zwischenstufen bei der Synthese der zentralen Bausteine **19** bzw. **35** an (siehe Kap. 3.1.1.8 und 3.1.2.7). Ein Screening auf biologische Aktivität zeigte vielversprechende Ergebnisse und gab Anlass zur Synthese verschiedener Strukturanaloga. Diese ließen sich leicht und stereoselektiv aus den Indolin-2,3-dionen **24** bzw. **34** durch Kondensation mit unterschiedlich substituierten Hydrazinen darstellen (siehe Kap. 3.4). Die Aufreinigung gelang auch hier durch Ausfällen aus dem Reaktionsmedium und anschließendem Waschen des Präzipitats. Mit dieser Methode konnten verschiedene Hydrazone stereoselektiv in moderaten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Abb. 177).

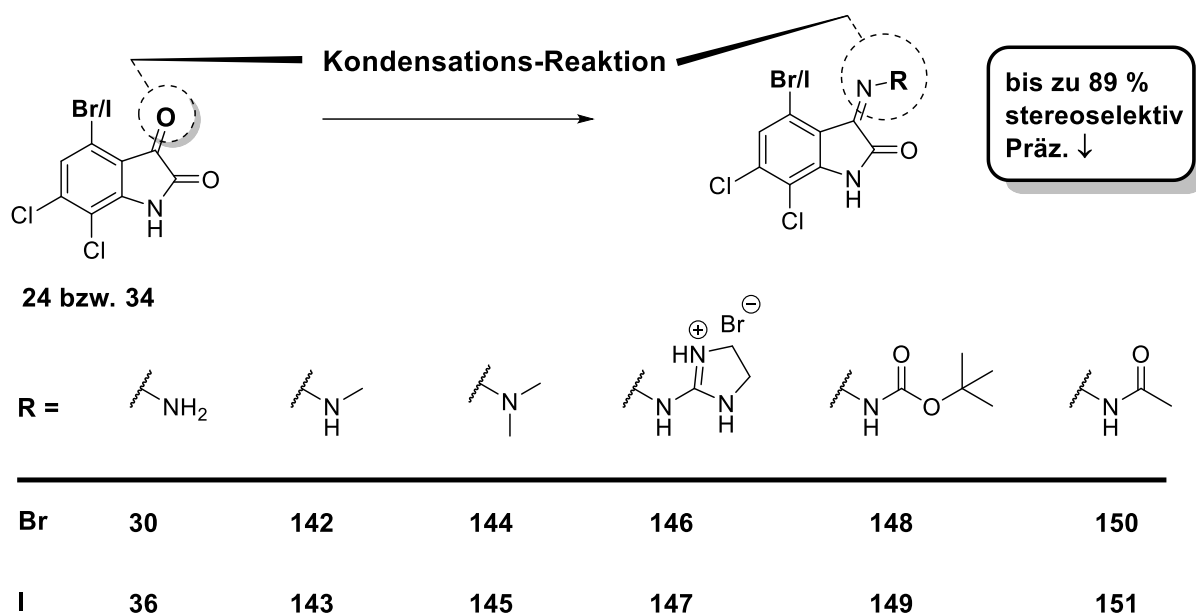


Abb. 177: Synthese verschiedener Hydrazone

## 5.3 BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

### 5.3.1 BIOLOGISCHE AKTIVITÄT AN SIRTUINEN

Im Sirtuin-Assay zeichnete sich zunächst ein enttäuschendes Ergebnis für die synthetisierten Arylidenindolin-2-one ab, denn nur einige wenige der Zielverbindungen zeigten mäßige  $IC_{50}$ -Werte im Bereich von ca. 40  $\mu M$  (siehe Kap. 4.3). Scheinbar konnte die Aktivität im Vergleich zu den an C-4 unsubstituierten Leitstrukturen von Huber nicht gesteigert werden. Wie sich jedoch bei einer Nachtestung herausstellte, zeigten beide Leitstrukturen im direkten Vergleich mit den von mir hergestellten, zusätzlich an Position 4 substituierten 3-Arylidenindolin-2-onen, keine biologische Aktivität. Der Vergleich mit den literaturbekannten Verbindungen Cambinol (**8**), GW5074 (**14**) bzw. Sunitinib (**16**) zeigte jedoch  $IC_{50}$ -Werte in der gleichen Größenordnung. Die erhoffte signifikante Steigerung der Aktivität durch weitere Substitution an Position 4 konnte jedoch nicht erreicht werden. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ist es mir demnach im Rahmen dieser Arbeit gelungen, definitiv aktive Sirtuin-Inhibitoren mit einem 3-Arylidenindolin-2-on-Grundkörper zu synthetisieren.

### 5.3.2 BIOLOGISCHE AKTIVITÄT DER HYDRAZONE

Überraschenderweise zeigten die Synthesezwischenstufen **30** und **36**, beides primäre Hydrazone von Indolin-2,3-dionen, starke Kinase-inhibitorische Aktivität im submikromolaren Bereich für die CLK1 und DYRK1A und gaben den Anstoß zur Synthese einer Serie verschieden substituierter Hydrazone (siehe Kap. 3.4 und 4.2). Die Funktionalisierung dieser Hydrazone mit verschiedenen großen Substituenten am Hydrazin-Stickstoff führte jedoch zu einem Aktivitätsverlust. Unter den hergestellten Hydrazonen ragte nur das *N,N*-Dimethylhydrazon **145** heraus, das selektiv die Kinase DYRK1A hemmt ( $IC_{50}$  0.38  $\mu$ M), ohne dabei im Vergleich zum primären Hydrazon **36** an Aktivität zu verlieren (siehe Kap. 4.2.1 und 4.2.2). Aus diesen Ergebnissen ergab sich somit kaum Spielraum für weitere Modifikationen zur Optimierung. Zudem ergaben sich Bedenken wegen der Zytotoxizität bzw. Kanzerogenität der bei Hydrolyse dieser Hydrazone zu den erwartenden Hydrazinderivaten, so dass die weitere Bearbeitung an dieser Stoffklasse nicht lohnenswert erschien.

## 6 EXPERIMENTELLER TEIL

### 6.1 ALLGEMEINE ANGABEN

#### 6.1.1 GERÄTE

<b>Hochauflösende Masse (EI):</b>	Jeol Mstation 700 (Fa. Jeol, Peabody, USA) JMS GCmate II Jeol
<b>Hochauflösende Masse (ESI):</b>	Thermo Finnigan LTQ FT (Fa. Thermo Electron Corporation, Bremen, Germany)
<b>IR-Spektrometer:</b>	Perkin Elmer FT-IR Paragon 1000 (Fa. Perkin Elmer, Waltham, USA) oder Jasco FT/IR-410 (Fa. Jasco Inc., Easton, USA) Jasco FT/IR-4100 mit ATR PRO450-S (Fa. Jasco Germany GmbH)
<b>Massenspektrometer (EI und CI):</b>	Hewlett Packard 5989 A Mass Spectrometer mit 59980 B Particle Beam LC/MS-Interface (Fa. Agilent Technologies, Palo Alto, USA) Thermo Finnigan MAT 95 (Fa. Thermo Electron Corporation, Bremen, Germany)
<b>Mikrowellen-Synthese:</b>	Discover-1856 (CEM, Matthews, USA) Discover (S-Class Plus) SP (CEM, Matthews, USA)
<b>NMR-Spektrometer:</b>	JNM-Eclipse+400 (400 MHz) JNM-Eclipse+500 (500 MHz) Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (400 MHz) Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin (500 MHz) mit CryoProbe™ Prodigy Jeol JNMR-GSX 400 oder Jeol JNMR-GSX 500 (Fa. Jeol, Peabody, USA) Varian NMR-System 400 MHz (Fa. Varian, Palo Alto, USA)
<b>Schmelzpunktbestimmung:</b>	Büchi Schmelzpunktapparatur B-540 (Fa. Büchi, Flawill, Schweiz)
<b>Röntgenstrukturanalyse</b>	XCalibur 3 (Oxford Diffraction)
<b>(durchgeführt von Dr. P. Mayer):</b>	D8 Venture (Bruker, Billerica, USA)

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind in Grad Celsius [°C] angegeben und nicht korrigiert.

Die bei den NMR-Daten in parts per million [ppm] angegebenen chemischen Verschiebungen  $\delta$  beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala. Kalibriert wurde auf das jeweils verwendete Lösungsmittel. Die Kopplungskonstanten  $J$  werden in Hertz [Hz] angegeben.

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurden entweder KBr-Presslinge verwendet oder die Probe wurde direkt mit einer ATR-Einheit vermessen. Das Spektrum wurde entsprechend korrigiert.

Die Elektronenstoßionisation (EI) bei den Massenspektren erfolgte mit 70 eV Anregungsenergie, zur chemischen Ionisation (CI) wurde Methan als Reaktandgas verwendet.

Direktverdampfungsproben (DEP/EI, DEP/CI) wurden auf einem Platinfaden von 20 bis 1600 °C mit einer Rate von 120 Grad/min geheizt.

Elektrospray Ionisation (ESI) Messungen wurden an einer IonMax Ionenquelle mit ESI-Kopf durchgeführt. Die Spraykapillarenspannung betrug 4 kV, die Heizerkapillarentemperatur 250 °C und der Stickstoff Sheathgasfluss 25, der Sweepgasfluss 5 Einheiten.

Flüssiginjektions Analyse ESI wurde mit einer Surveyor MS Pumpe bei einer Flussrate von 100  $\mu$ l/min mit 20/80 oder 80/20 Wasser/Acetonitril als Laufmittel durchgeführt. Je 1-10  $\mu$ l wurden unter Verwendung von Inlinefiltern injiziert.

Flußinjektions Analyse PB (FIA/PB/EI, FIA/PB/CI) wurde mit einer Flux Instruments Rheos 4000 Pumpe bei einer Flussrate von 100  $\mu$ l/min mit 80/20 Acetonitril/Wasser als Laufmittel durchgeführt. Je 1-10  $\mu$ l Probenlösung wurden unter Verwendung eines Inlinefilters injiziert.

### 6.1.2 ARBEITSTECHNIKEN

Zur Dünnschichtchromatographie wurden DC Fertigfolien Polygram SIL G/UV254 (Schichtdicke 0.2 mm; Format 40 x 80 mm) der Fa. Macherey-Nagel verwendet.

Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV-Licht bei 254 und 365 nm, sowie durch Besprühen oder Eintauchen in geeigneten Reagenzien.

Für die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm, der Fa. Merck verwendet. Die jeweils eingesetzten Elutionsmittelsysteme finden sich in der Beschreibung der einzelnen Verbindungen.

Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Alle handelsüblichen Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert. Toluol, 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran wurde über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Methylenchlorid wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Feuchtigkeitsempfindliche Substanzen wurden mittels Einmalspritzen über Septen zugegeben.

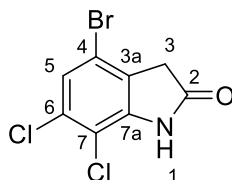
Bei der Aufarbeitung der Ansätze wurde mit dem angegebenen Lösungsmittel extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend mit dem angegebenen Trocknungsmittel getrocknet. Vor dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Trocknungsmittel durch Filtration entfernt.

Die Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die durch Umkristallisation, Filtration und Waschen oder Säulenchromatographie gereinigte Substanz.

Als Software wurde Office 2013 (Fa. Microsoft) und ChemDraw 13.0 (Fa. CambridgeSoft) genutzt.

## 6.2 BESCHREIBUNG DER SUBSTANZEN

## 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (19)



$$M_r = 280.93$$

5.48 g (17.7 mmol) (*Z*)-4-Brom-6,7-dichlor-3-hydrazoneindolin-2-on (**30**) werden in 140 mL 2.5 M Natriumhydroxidlösung suspendiert und eine Stunde lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die entstandene Lösung mit Salzsäure auf einen pH von 1 – 2 eingestellt und das Produkt ausgefällt. Die Suspension wird über Nacht gerührt und dann der Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 98 % 4.98 g beiges Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 252 – 258 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.21 (s, 1 H, NH), 7.44 (s, 1 H, 5-H), 3.56 (s, 2 H, 3-H)

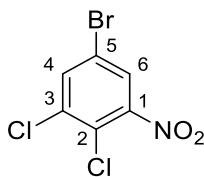
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 174.8 (C-2), 143.7 (C-7a), 131.0 (C-6), 126.9 (C-3a), 124.2 (C-5), 116.2 (C-4), 111.5 (C-7), 37.9 (C-3)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3442, 3162, 2922, 1715, 1605, 1568, 1430, 1384, 1297, 1152, 974, 732, 555

**MS (ESI):**  $m/z$  = 284  $[\text{M-H}]^-$ , 282  $[\text{M-H}]^-$ , 278  $[\text{M-H}]^-$

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 277.8780  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{NO}^-$  277.8781



**5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (21)**

$$M_r = 270.89$$

18.79 g (97.84 mmol) 1,2-Dichlor-3-nitrobenzen (**25**) werden zusammen mit 15.25 g (48.92 mmol) Silbersulfat in 237 mL 70% (m/m) Schwefelsäure suspendiert. Zur Suspension werden 4.50 mL (87.6 mmol)  $\text{Br}_2$  zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wird mit destilliertem Wasser auf das drei- bis vierfache seines Ursprungvolumens verdünnt und viermal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 mL destilliertem Wasser und 30 g Natriumthiosulfat versetzt. Das Gemisch wird gerührt bis die dunkelbraune Färbung verschwindet. Die wässrige Phase wird mittels Schütteltrichter abgetrennt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (*iso*-Hexan:Diethylether = 8:1,  $R_f = 0.62$ ).

**Ausbeute:** 50 % 11.95 g hellgelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 49 – 51 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.85 (s, 2 H, 4-H, 6-H)

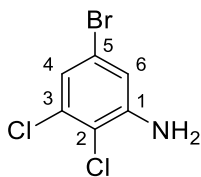
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 149.9 (C-5), 136.5 (C-1), 136.2 (C-2), 126.4 (C-4), 125.09 (C-6), 120.3 (C-3)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3104, 3075, 1571, 1553, 1535, 1294, 800, 695, 668, 617, 591

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 273 [ $\text{M}^+$ ] (15), 271 [ $\text{M}^+$ ] (33), 269 (10), 195 (100)

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 268.8639 [ $\text{M}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_2\text{BrCl}_2\text{NO}_2^+$  268.8640

## 5-Brom-2,3-dichloranilin (22)



$$M_r = 240.91$$

6.21 g (22.9 mmol) 5-Brom-1,2-dichlor-3-nitrobenzen (**21**) werden in 21 mL Eisessig gelöst und mit 76 mL Wasser versetzt. Nach Zugabe von 4.10 g (73.4 mmol) Eisenpulver wird das Gemisch eine Stunde lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100 mL Wasser versetzt und so lange mit Diethylether extrahiert, bis in der organischen Phase keine UV-aktive Substanz mehr nachzuweisen ist. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie (*iso*-Hexan:Dichlormethan = 5:3,  $R_f$  = 0.31) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 99 % 5.48 g weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 63 – 65 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 6.99 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.82 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.26 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 145.2 (C-5), 133.9 (C-3), 121.7 (C-2), 120.3 (C-1), 116.6 (C-4), 116.2 (C-6)

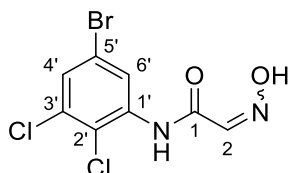
**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3355, 1607, 1571, 1553, 1295, 1095, 1035, 939, 810

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 243 [ $\text{M}^+$ ] (45), 242 [ $\text{M}^+$ ] (10), 241 [ $\text{M}^+$ ] (100), 240 [ $\text{M}^+$ ] (11), 239 (62), 170 (12), 162 (24)

## EXPERIMENTELLER TEIL

**HRMS (EI):**  $m/z = 238.8885$  [ $M$ ]<sup>+</sup> berechnet für  $C_6H_4BrCl_2N^+$  238.8899

### *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-(hydroxyimino)acetamid (**23**)



$C_8H_5BrCl_2N_2O_2$

$M_r = 311.94$

8.01 g (33.3 mmol) 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) werden zusammen mit 14.0 g (167 mmol, 5.02 eq.) Natriumhydrogencarbonat unter Schutzgas in 120 mL trockenem Dichlormethan suspendiert und in einer Eis-Wasser-Mischung gekühlt. Zu dieser Suspension werden langsam 6.20 mL (43.3 mmol, 1.30 eq.) 2,2-Diacetoxyacetylchlorid getropft. Das Kältebad wird danach entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wird die Suspension filtriert und der Filtrerrückstand mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt, der ölige Rückstand mit 9.20 g (132 mmol, 3.98 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und in 103 mL einer 2:1 Ethanol-Wasser-Mischung aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt bis das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung kann der Feststoff mit 1.25 M Natriumhydroxidlösung versetzt und das Produkt mit 2 M Essigsäure wieder ausgefällt werden.

**Ausbeute:** 93 % 9.61 g weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 167 – 173 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 12.57 (s, 1 H, OH), 9.73 (s, 1 H, NH), 8.15 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.79 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.71 (s, 1 H, 2-H)

## EXPERIMENTELLER TEIL

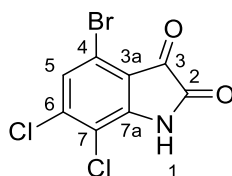
**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 160.6 (C-1), 143.1 (C-2), 137.0 (C-1'), 133.1 (C-3'), 128.7 (C-4'), 125.5 (C-6'), 123.8 (C-2'), 119.9 (C-5')

**IR:** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3351, 3156, 3053, 3004, 1668, 1575, 1522, 1460, 1408, 1045, 915, 787, 647, 606

**MS (ESI):**  $m/z$  = 315  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 313  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 311  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 309  $[\text{M}-\text{H}]^-$

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 308.8838  $[\text{M}-\text{H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2^-$  308.8839

### 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (24)



$\text{C}_8\text{H}_2\text{BrCl}_2\text{NO}_2$

$M_r = 294.91$

9.61 g (30.8 mmol) *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-(hydroxyimino)acetamid (**23**) werden mit 30 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 45 Minuten lang bei 75 °C gerührt. Anschließend wird das heiße Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eis gegossen. Das Produkt fällt als gelber Feststoff aus und wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 99 % 8.97 g gelbes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 248 – 250 °C

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.77 (s, 1 H, NH), 7.65 (s, 1 H, 5-H)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 180.2 (C-3), 159.2 (C-2), 150.6 (C-7a),

## EXPERIMENTELLER TEIL

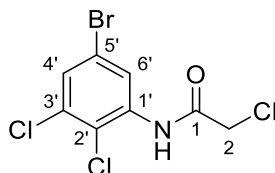
139.9 (C-6), 126.9 (C-5), 117.8 (C-4), 117.1 (C-3a), 114.3 (C-7)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3449, 3083, 2921, 1779, 1743, 1603, 1561, 1452, 1391, 1291, 1243, 1146, 954, 728, 701, 562, 528

**MS (ESI):**  $m/z$  = 298 [M-H]<sup>-</sup>, 296 [M-H]<sup>-</sup>, 292 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 291.8570 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sup>-</sup> 277.8781

### *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-chloracetamid (26)



C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>BrCl<sub>3</sub>NO

M<sub>r</sub> = 317.39

0.95 g (3.94 mmol) 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) werden unter Schutzgas in 7 mL trockenem Toluol gelöst und mit 0.63 mL (7.9 mmol, 2.0 eq.) mL Chloracetylchlorid versetzt. Die Suspension wird zwei Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene weiße Feststoff kann ohne weitere Aufreinigung verwendet werden.

**Ausbeute:** 99 % 1.21 g weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich** 146 – 147 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 10.12 (s, 1 H, NH), 7.99 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 6'-H), 7.80 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 4'-H), 4.41 (s, 2 H, 2-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 165.6 (C-1), 137.1 (C-1'), 133.1 (C-3'),

## EXPERIMENTELLER TEIL

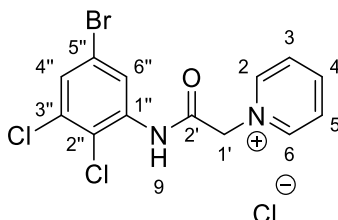
129.1 (C-4'), 126.6 (C-6'), 124.4 (C-2'), 119.7 (C-5'), 43.0 (C-2)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3260, 3070, 3002, 2957, 1672, 1574, 1535, 1423, 1404, 1394, 1322, 1262, 1204, 1182, 1119, 1052, 972, 941, 917, 798, 667, 607, 535, 505

**MS (ESI):**  $m/z$  = 322 [M-H]<sup>-</sup>, 320 [M-H]<sup>-</sup>, 318 [M-H]<sup>-</sup>, 316 [M-H]<sup>-</sup>, 314 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 313.8549 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrCl<sub>3</sub>NO<sup>-</sup> 313.8547

### 1-[2-((5-Brom-2,3-dichlorphenyl)amino)-2-oxoethyl]pyridin-1-iumchlorid (27)



C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrCl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> = 396.49

773 mg (2.44 mmol) *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)-2-chloracetamid (**26**) werden unter Erwärmen in 1.5 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 220 µL (2.73 mmol, 1.12 eq.) Pyridin zugetropft. Das Gemisch wird im verschlossenen Gefäß zwei Stunden bei 150 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und der Filterkuchen mehrmals mit kaltem 1,4-Dioxan gewaschen.

**Ausbeute:** 75 % 716 mg weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 251 – 253 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 11.02 (s, 1 H, NH), 9.15 – 9.10 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 8.72 – 8.68 (m, 1 H, 4-H), 8.25 – 8.20 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 7.97 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 6''-H), 7.82 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, 4''-H), 5.83 (s, 2 H, 1'-H)

## EXPERIMENTELLER TEIL

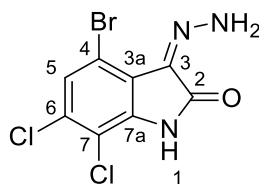
**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 164.76 (C-2'), 146.52 (C-2, C-6), 146.36 (C-4), 137.00 (C-1''), 133.26 (C-3''), 129.13 (C-4''), 127.52 (C-3, 5), 126.81 (C-6''), 124.34 (C-2''), 119.57 (C-5''), 62.12 (C-1')

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3734, 3033, 3009, 2965, 1687, 1638, 1570, 1528, 1496, 1398, 1353, 1306, 1263, 1201, 1185, 1118, 789, 694, 682, 645, 591

**MS (ESI):**  $m/z$  = 363  $[\text{M}]^+$ , 361  $[\text{M}]^+$ , 359  $[\text{M}]^+$

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 358.9351  $[\text{M}]^+$  berechnet für:  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}^+$  358.9348

### (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-hydrazonoindolin-2-on (30)



$\text{C}_8\text{H}_4\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}$

$M_r = 308.94$

3.39 g (11.5 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden in 145 mL Eisessig suspendiert und unter Erwärmen gelöst. Anschließend werden vorsichtig 11.5 mL (0.3 mol, 26 eq.) 80 % Hydrazinhydrat zugetropft. Das Produkt fällt sogleich als gelber Feststoff aus. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit 2 M Essigsäure und abschließend mit Wasser gewaschen.

**Ausbeute:** 93 % 3.55 g gelbes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 259 – 261 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.53 (s, 1 H, NH), 11.11 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1 H,  $\text{NH}_2$ ), 10.40 (d,  $J$  = 15.1 Hz, 1 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.46 (s, 1 H, 5-H)

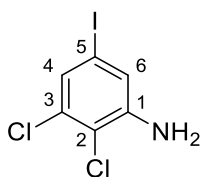
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 162.4 (C-2), 137.9 (C-7a), 128.7 (C-6), 125.8 (C-5), 124.2 (C-3), 120.7 (C-3a), 112.2 (C-7), 110.0 (C-4)

**IR:** ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3382, 3218, 3253, 3115, 3022, 2925, 1697, 1607, 1589, 1560, 1542, 1458, 1417, 1318, 1290, 1242, 1214, 1180, 964, 837, 758, 636, 562, 492

**MS (ESI):**  $m/z$  = 310  $[\text{M-H}]^-$ , 306  $[\text{M-H}]^-$ , 292, 161

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 305.8841  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}^-$  305.8842

### 2,3-Dichlor-5-iodanilin (32)



$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2\text{IN}$

$M_r = 287.91$

2.60 g (10.8 mmol) 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) werden zusammen mit 211 mg (1.11 mmol, 0.1 eq.) Kupfer(I)iodid, 3.30 g (21.6 mmol, 2.04 eq.) Natriumiodid unter Schutzgas in einem Druckrohr mit 5 mL 1,4-Dioxan suspendiert und mit 91  $\mu\text{L}$  (1.1 mol, 0.10 eq.) 1,3-Diaminopropan versetzt. Die Suspension wird 48 Stunden bei 135 °C im verschlossenen Gefäß intensiv gerührt. Nach dem Abkühlen werden 50 mL Wasser zugesetzt und so oft mit Diethylether extrahiert, bis in der organischen Phase keine UV-aktive Substanz mehr nachzuweisen ist. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 97 % 3.02 g brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 51 – 52 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.89 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>)

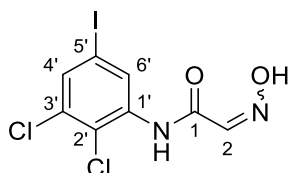
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 147.8 (C-1), 132.4 (C-3), 124.0 (C-6), 121.6 (C-4), 114.9 (C-2), 92.4 (C-5)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3477, 3432, 3298, 3200, 3094, 3067, 1610, 1565, 1547, 1448, 1405, 1287, 1201, 1118, 1087, 1034, 928, 850, 824, 783, 586, 565, 525, 475

**MS (ESI):** *m/z* = 290 [M+H]<sup>+</sup>, 288 [M+H]<sup>+</sup>, 252, 198

**HRMS (ESI):** *m/z* = 287.8837 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sup>+</sup> 287.8838

### *N*-(2,3-Dichlor-5-iodphenyl)-2-(hydroxyimino)acetamid (33)



C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 358.94

7.90 g (27.5 mmol) 2,3-Dichlor-5-iodanilin (**32**) werden zusammen mit 11.53 g (137.3 mmol, 5.00 eq.) Natriumhydrogencarbonat unter Schutzgas in 69 mL Dichlormethan suspendiert und in einer Eis-Wasser-Mischung gekühlt. Zu dieser Suspension werden langsam 5.11 mL (35.7 mmol, 1.30 eq.) 2,2-Diacetoxyacetylchlorid getropft. Das Kältebad wird danach entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wird die Suspension filtriert und der Filtrerrückstand mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeeengt, der ölige Rückstand mit 7.66 g (110 mmol, 4.02 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und in 103 mL einer 2:1 Ethanol-Wasser-

## EXPERIMENTELLER TEIL

Mischung aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt bis das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur weiteren Aufreinigung kann der Feststoff mit 1.25 M Natriumhydroxidlösung versetzt und das Produkt mit 2 M Essigsäure wieder ausgefällt werden.

**Ausbeute:** 93 % 9.21 g weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 188 – 189 °C

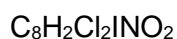
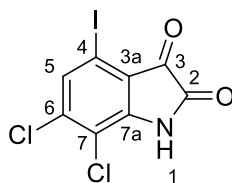
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 12.54 (s, 1 H, OH), 9.65 (s, 1 H, NH), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 6'-H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.69 (s, 1 H, 2-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 160.5 (C-1), 143.1 (C-2), 136.9 (C-1'), 134.1 (C-4'), 132.8 (C-3'), 131.1 (C- 6'), 124.3 (C-2'), 92.5 (C-5')

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3428, 3353, 3159, 3056, 3004, 2871, 1671, 1622, 1570, 1519, 1461, 1399, 1240, 1045, 1012, 910, 848, 778, 637, 604

**MS (ESI):** *m/z* = 362 [M-H]<sup>-</sup>, 361 [M-H]<sup>-</sup>, 359 [M-H]<sup>-</sup>, 357 [M-H]<sup>-</sup>, 321, 309

**HRMS (ESI):** *m/z* = 356.8701 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> 356.8700

**6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (34)**

$$M_r = 341.91$$

6.49 g (18.1 mmol) *N*-(2,3-Dichlor-5-iodophenyl)-2-(hydroxyimino)acetamid (**33**) werden mit 9 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und eine Stunde bei 75 °C gerührt. Anschließend wird das heiße Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eis gegossen. Das Produkt fällt als gelber Feststoff aus und wird abfiltriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 94 % 5.8 g gelb oranges Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 245 °C

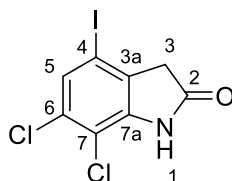
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.62 (s, 1 H, NH), 7.78 (s, 1 H, 5-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 181.4 (C-3), 159.3 (C-2), 150.9 (C-7a), 139.6 (C-6), 132.9 (C-5), 119.9 (C-3a), 114.9 (C-7), 91.4 (C-4)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3153, 3085, 1756, 1744, 1592, 1552, 1450, 1390, 1295, 1242, 1149, 955, 882, 847, 710, 651, 585

**MS (ESI):** *m/z* = 344 [M-H]<sup>-</sup>, 342 [M-H]<sup>-</sup>, 340 [M-H]<sup>-</sup>, 312, 286, 267, 222, 126

**HRMS (ESI):** *m/z* = 339.8440 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>8</sub>HCl<sub>2</sub>INO<sub>2</sub><sup>-</sup> 339.8435

**6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (35)** $C_8H_4Cl_2INO$  $M_r = 327.93$ 

2.35 g (6.60 mmol) (*Z*)-6,7-Dichlor-3-hydrazono-4-iodindolin-2-on (**36**) werden in 47 mL 2.5 M Natriumhydroxidlösung suspendiert und eine Stunde lang zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die entstandene Lösung mit Salzsäure auf einen pH von 1 – 2 eingestellt und das Produkt ausgefällt. Die Suspension wird über Nacht gerührt und dann der Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 92 % 1.99 g brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 242 °C

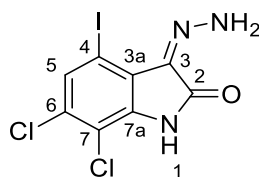
**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.23 (s, 1 H, NH), 7.56 (s, 1 H, 5-H), 3.47 (s, 2 H, 3-H)

**$^{13}C$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 174.43 (C-2), 142.75 (C-7a), 131.31 (C-3a), 130.72 (C-6), 129.57 (C-5), 112.14 (C-7), 90.32 (C-4), 40.97 (C-3)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3164, 3108, 3041, 1745, 1706, 1596, 1427, 1373, 1276, 1149, 848, 732, 605

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 330 (10), 329 (59), 328 (10), 327 (100), 326 (1), 301 (20), 299 (32), 174 (22), 172 (35), 145 (3)

**HRMS (DEI):**  $m/z$  = 326.8726 [ $M$ ] $^{+}$  berechnet für  $C_8H_4Cl_2INO^{+}$  326.8709

**(Z)-6,7-Dichlor-3-hydrazono-4-iodindolin-2-on (36)** $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}$  $M_r = 355.94$ 

2.74 g (8.01 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**) werden in 100 mL Eisessig suspendiert und unter Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung werden langsam 8 mL (0.21 mol, 26 eq.) 80 % Hydrazinhydrat getropft und das Gemisch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und der Filtrerrückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 91 % 2.59 g gelbes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 256 – 257 °C

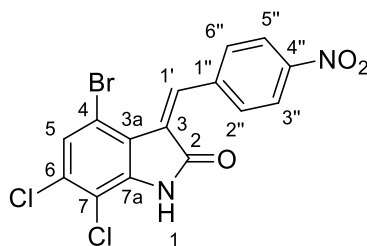
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.39 (s, 1 H, NH), 11.10 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{NH}_2$ ), 10.39 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{NH}_2$ ), 7.63 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1 H, 5-H)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 162.7 (C-2), 137.5 (C-7a), 131.9 (C-5), 128.7 (C-6), 124.5 (C-3), 123.6 (C-3a), 112.9 (C-7), 81.1 (C-4)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3365, 3204, 3162, 3108, 3025, 1693, 1594, 1582, 1531, 1458, 1416, 1319, 1241, 1182, 962, 839, 766, 728, 633, 561

**MS (ESI):**  $m/z$  = 354  $[\text{M-H}]^-$ , 356  $[\text{M-H}]^-$ , 340, 312, 222, 143, 127

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 353.8708  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_3\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}^-$  353.8703

**(Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(4-nitrobenzyliden)indolin-2-on (37)**C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 414.04

208 mg (0.739 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden mit 147 mg (0.970 mmol, 1.31 eq.) 4-Nitrobenzaldehyd in 3 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.38 mL (75 µmol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 89 % 273 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 331 – 332 °C

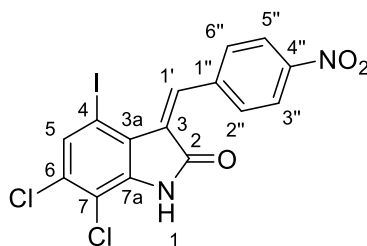
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.51 (s, 1 H, NH), 8.65 (s, 1 H, 1'-H), 8.34 – 8.25 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 8.22 – 8.08 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.60 (s, 1 H, 5-H)

**<sup>13</sup>C-NMR ():** δ (ppm) = Wegen der extrem schlechten Löslichkeit der Substanz in den gängigen Lösungsmitteln konnte kein <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum aufgenommen werden.

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3157, 3118, 3029, 1710, 1594, 1514, 1459, 1415, 1346, 1243, 1151, 1107, 968, 908, 849, 726, 687, 560

**MS (DEI):** m/z (%) = 419 (1), 418 (7), 417 (9), 416 (46), 415 (28), 414 (100), 413 (34), 412 (60), 367 (11), 294 (15), 292 (33), 290 (21), 259 (12), 224 (12)

**HRMS (DEI):** m/z = 411.9028 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 411.9012

**(Z)-6,7-Dichlor-4-iod-3-(4-nitrobenzyliden)indolin-2-on (38)** $C_{15}H_7Cl_2IN_2O_3$  $M_r = 459.89$ 

364 mg (1.11 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 211 mg (1.33 mmol, 1.26 eq.) *p*-Nitrobenzaldehyd in 20 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 10  $\mu$ L (0.11 mmol, 0.10 eq.) Piperidin versetzt. Das Gemisch wird viereinhalb Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 67 %                      339 mg                      gelbbrauner  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 358 – 359 °C

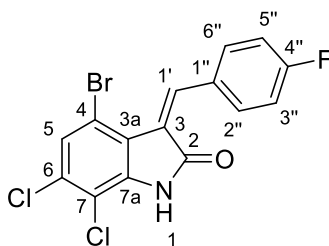
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.37 (s, 1 H, NH), 8.79 (s, 1 H, 1'-H), 8.29 – 8.23 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 8.16 – 8.11 (m, 2 H, 2'', 6''), 7.78 (s, 1 H, 5-H)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  166.2 (C-2), 147.6 (C-4''), 142.4 (C-7a), 139.3 (C-1''), 136.5 (C-1'), 133.0 (C-5), 132.3 (C-6), 132.2 (C-2'', C-6''), 129.8 (C-3), 123.1 (C-3a), 122.9 (C-3'', C-5''), 113.0 (C-7), 88.1 (C-4)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432, 3114, 3030, 1710, 1591, 1513, 1409, 1347, 1244, 1191, 1154, 1108, 959, 902, 849, 785, 725, 686, 558, 495

**MS (ESI):**  $m/z$  = 463  $[\text{M-H}]^-$ , 461  $[\text{M-H}]^-$ , 459  $[\text{M-H}]^-$ , 349

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 458.8802  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $C_{15}H_6Cl_2IN_2O_3^-$  458.8806

**(Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(4-fluorbenzyliden)indolin-2-on (39)** $C_{15}H_7BrCl_2FNO$  $M_r = 387.03$ 

214 mg (0.763 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 0.10 mL (0.93 mmol, 1.2 eq.) 4-Fluorbenzaldehyd in 3 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.31 mL (80  $\mu$ mol, 0.95 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 93 %                      273 mg                      gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 366 – 370 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) 11.46 (s, 1 H, NH), 8.64 (s, 1 H, 1'-H), 8.27 – 8.16 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.6 (s, 1 H, 5-H), 7.35 – 7.27 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H)

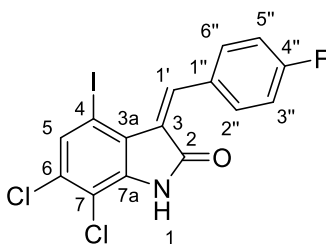
**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.3 (C-2), 163.4 (d,  $^1J_{C,F} = 251.0$  Hz, C-4''), 141.7 (C-7a), 140.7 (C-1'), 134.9 (d,  $^3J_{C,F} = 8.8$  Hz, C-2'', C-6''), 131.3 (C-6), 129.5 (d,  $^4J_{C,F} = 3.3$  Hz, C-1''), 126.4 (C-5), 125.8 (C-3), 121.2 (C-3a), 115.2 (d,  $^2J_{C,F} = 21.7$  Hz, C-3'', C-5''), 114.2 (C-4), 112.1 (C-7)

**IR:** 3448, 3104, 3033, 2817, 1708, 1600, 1579, 1507, 1419, 1231, 1184, 1162, 964, 915, 832, 784, 521

**MS (ESI):**  $m/z = 386$  [M-H] $^-$ , 388 [M-H] $^-$

**HRMS (ESI):**  $m/z = 383.8997$  berechnet für  $C_{15}H_6BrCl_2FNO^-$  383.8999



**(Z)-6,7-Dichlor-3-(4-fluorbenzyliden)-4-iodindolin-2-on (40)** $C_{15}H_7Cl_2FINO$  $M_r = 434.03$ 

153 mg (0.467 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 60  $\mu$ L (0.56 mmol, 1.2 eq.) 4-Fluorbenzaldehyd in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.47 mL (47  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 62 % 126 mg ockerfarbener  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 329 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.33 (s, 1 H, NH), 8.75 (s, 1 H, 1'-H), 8.17 (q,  $J = 8.7, 5.7$  Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.73 (s, 1 H, 5-H), 7.31 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.6 (C-2), 163.3 (d,  $^1J_{C,F} = 250.6$  Hz, C-4''), 141.4 (C-7a), 138.9 (C-1'), 134.8 (d,  $^3J_{C,F} = 9.0$  Hz, C-2'', C-6''), 132.9 (C-5), 131.3 (C-6), 129.0 (d,  $^4J_{C,F} = 3.0$  Hz, C-1''), 126.5 (C-3), 123.6 (C-3a), 115.3 (d,  $^2J_{C,F} = 21.8$  Hz, C-3'', C-5''), 112.8 (C-7), 87.0 (C-4)

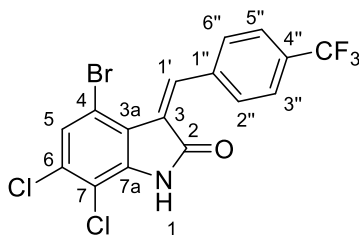
**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3436, 3102, 3030, 2817, 1706, 1613, 1598, 1576, 1534, 1506, 1461, 1427, 1411, 1388, 1229, 1184, 1163, 1153, 1104, 958, 913, 832, 785, 732, 514

**MS (ESI):**  $m/z = 436 [M-H]^-$ , 434  $[M-H]^-$ , 432  $[M-H]^-$

## EXPERIMENTELLER TEIL

**HRMS (ESI):**  $m/z = 431.8856$   $[M-H]^-$  berechnet für  $C_{15}H_6Cl_2FINO^-$  431.8861

### (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (41)



$C_{16}H_7BrCl_2F_3NO$

$M_r = 437.04$

253 mg (0.90 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 191 mg (1.10 mmol, 1.22 eq.) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd in 7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.36 mL (90  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird vier Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 83 % gelbes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 273 – 275 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.47 (s, 1 H, NH), 8.63 (s, 1 H, 1'-H), 8.19 – 8.06 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.86 – 7.71 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.56 (s, 1 H, 5-H)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 165.9 (C-2), 142.3 (C-7a), 139.4 (C-1'), 136.9 (C-1''), 132.1 (C-6), 131.9 (C-2'', C-6''), 129.7 (q,  $^2J_{C,F} = 31.9$  Hz, C-4''), 128.2 (C-3), 126.4 (C-5), 124.7 (q,  $^3J_{C,F} = 3.8$  Hz, C-3'', C-5''), 124.0 (q,  $^1J_{C,F} = 272.4$  Hz, CF<sub>3</sub>), 120.7 (C-3a), 114.8 (C-4), 112.3 (C-7)

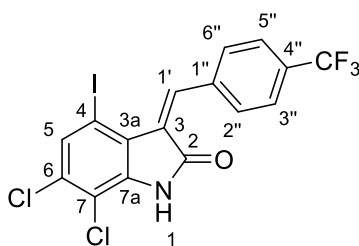
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3446, 3162, 3123, 3037, 1708, 1618, 1597, 1417, 1322, 1251, 1176, 1153, 1109, 1069, 1017, 965, 914, 837, 787, 559, 477

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (ESI):**  $m/z = 434$   $[M-H]^-$ ,  $436$   $[M-H]^-$ ,  $438$   $[M-H]^-$ ,  $439$   $[M-H]^-$ ,  $322$ ,  $282$ ,  $280$

**HRMS (ESI):**  $m/z = 433.8977$   $[M-H]^-$  berechnet für  $C_{16}H_6BrCl_2F_3NO^-$   $433.8967$

### (Z)-6,7-Dichlor-4-iod-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (42)



$C_{16}H_7Cl_2F_3INO$

$M_r = 484.04$

130 mg (0.40 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 80  $\mu$ L (0.59 mmol, 1.5 eq.) 4-Trifluormethylbenzaldehyd in 2 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.16 mL (40  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag filtriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 68 % 131 mg ockerfarbener Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 266 – 269 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.37 (s, 1 H, NH), 8.79 (s, 1 H, 1'-H), 8.14 – 8.09 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.77 (s, 1 H, 5-H)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.2 (C-2), 142.1 (C-7a), 137.6 (C-1'), 136.6 (C-1''), 132.9 (C-5), 132.0 (C-6), 131.8 (C-2'', C-6''), 131.7 (CF<sub>3</sub>), 129.8 (q,  $^2J_{C,F} = 26.2$  Hz, C-4''), 129.0 (C-3), 124.8 (q,  $^3J_{C,F} = 3.5$  Hz, C-3'', C-5''), 123.2 (C-3a), 113.0 (C-7), 87.8 (C-4)

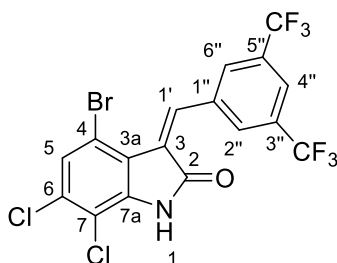
## EXPERIMENTELLER TEIL

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3170, 3120, 3035, 1709, 1618, 1590, 1541, 1458, 1410, 1328, 1247, 1163, 1112, 1069, 1017, 955, 907, 835, 606, 559

**MS (DEI):** m/z (%) = 488 (2), 487 (11), 486 (15), 485 (64), 484 (42), 483 (100), 414 (11), 377 (30), 357 (10), 338 (58), 321 (22), 301 (13), 293 (27), 273 (10)

**HRMS (DEI):** m/z = 482.8909 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>INO<sup>+</sup> 482.8896

### (Z)-3-[3,5-Bis(trifluormethyl)benzyliden]-4-brom-6,7-dichlorindolin-2-on (43)



C<sub>17</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO

M<sub>r</sub> = 505.04

88 mg (0.31 mmol) 4-Brom-6,7-Dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 60  $\mu$ L (51  $\mu$ mol, 1.2 eq.) 3,5-Bis(trifluormethyl)benzaldehyd in 28 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 5  $\mu$ L (0.05 mmol, 0.16 eq.) Piperidin versetzt. Das Gemisch wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 66 % 104 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 262 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 11.48 (s, 1 H, NH), 8.67 (s, 1 H, 1'-H), 8.67 – 8.65 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 8.15 (s, 1 H, 4''-H), 7.58 (s, 1 H, 5-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 166.1 (C-2), 142.5 (C-7a), 137.4 (C-1'),

## EXPERIMENTELLER TEIL

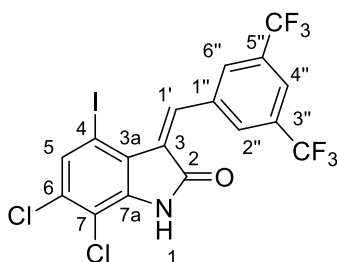
135.3 (C-1''), 132.4 (C-6), 131.7 (d,  $^3J_{C,F} = 3.6$  Hz, (C-2'', C-6'')), 129.7 (q,  $^2J_{C,F} = 33.1$  Hz, (C-3'', C-5'')), 129.1 (C-3), 126.5 (C-5), 123.3 (q,  $^1J_{C,F} = 272.8$  Hz, (CF<sub>3</sub>)), 123.1 (hept,  $^3J_{C,F} = 3.9$  Hz, (C-4'')), 120.6 (C-3a), 115.1 (C-4), 112.3 (C-7)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3183, 3087, 3048, 1703, 1591, 1458, 1396, 1374, 1275, 1173, 1142, 967, 949, 917, 847, 787, 702, 659, 562

**MS (EI):** m/z (%) = 509 (7), 508 (9), 507 (46), 506 (25), 505 (100), 504 (28), 503 (61), 502 (10), 486 (9), 479 (10), 477 (22), 475 (14), 341 (6), 294 (24), 292 (55), 290 (35)

**HRMS (EI):** m/z = 502.8906 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>NO<sup>+</sup> 502.8909

### (Z)-3-(3,5-Bis(trifluormethyl)benzyliden)-6,7-dichlor-4-iodindolin-2-on (44)



C<sub>17</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>INO

M<sub>r</sub> = 552.04

142 mg (0.434 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 86  $\mu$ L (0.52 mmol, 1.2 eq.) 3,5-Bis(trifluormethyl)benzaldehyd in 1.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.17 mL (43  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 69 % 165 mg ockerfarbener Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 268 – 269 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.34 (s, 1 H, NH), 8.80 (s, 1 H, 1'-H), 8.59 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H), 8.14 (s, 1 H, 4''-H), 7.77 (s, 1 H, 5-H)

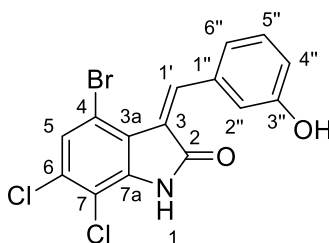
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.3 (C-2), 142.3 (C-7a), 135.5 (C-1''), 135.0 (C-1'), 133.0 (C-6), 132.3 (C-5), 131.5 (C-2'', C-6''), 130.0 (C-3), 129.7 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 33.0 Hz, (C-3'', C-5'')), 123.3 (q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.2 (C-3a), 122.9 (m, C-4'') 113.0 (C-7), 88.0 (C-4)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3443, 3210, 3048, 2926, 1703, 1624, 1590, 1560, 1508, 1457, 1397, 1375, 1290, 1250, 1223, 1171, 1136, 964, 913, 850, 788, 684, 474

**MS (ESI):** m/z = 552 [M-H]<sup>-</sup>, 550 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** m/z = 549.8696 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>INO<sup>-</sup> 549.8703

### (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(3-hydroxybenzyliden)indolin-2-on (45)



C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 385.04

94 mg (0.33 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 0.10 mL (0.40 mmol, 1.2 eq.) 3-Hydroxybenzaldehyd in 30 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 5  $\mu$ L (0.05 mmol, 0.15 eq.) Piperidin versetzt. Das Gemisch wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:**

46 %

58 mg

oranger Feststoff

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Schmelzpunkt/-bereich:** 311 – 313 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.41 (s, 1 H, NH), 9.64 (s, 1 H, -OH), 8.58 (s, 1 H, 1'-H), 7.67 (t, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 2''-H), 7.54 (s, 1 H, 5-H), 7.48 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1 H, 6''-H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 5''-H), 6.91 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1 H, 4''-H)

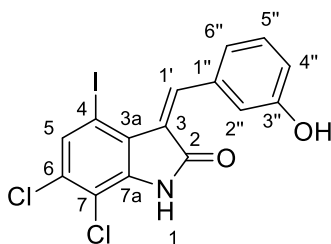
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.1 (C-2), 156.9 (C-3''), 142.2 (C-1'), 141.6 (C-7a), 134.0 (C-1''), 131.2 (C-6), 129.1 (C-5''), 126.3 (C-5), 125.8 (C-3), 123.5 (C-6''), 121.2 (C-3a), 118.4 (C-2''/C-4''), 114.1 (C-4), 112.0 (C-7)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3159, 3130, 3033, 1710, 1590, 1458, 1396, 1293, 1242, 1201, 1161, 964, 833, 780, 729, 679, 560

**MS (DEI):** *m/z* (%) = 387 (48), 386 (32), 385 (67), 384 (62), 383 (39), 269 (58), 127 (58), 98 (42)

**HRMS (DEI):** *m/z* = 382.9116 [*M*]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 382.9110

### (*Z*)-6,7-Dichlor-3-(3-hydroxybenzyliden)-4-iodindolin-2-on (46)



C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>2</sub>

*M<sub>r</sub>* = 432.04

121 mg (0.370 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden mit 55 mg (0.45 mmol, 1.2 eq.) 3-Hydroxybenzaldehyd in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.37 mL (37 μmol, 0.1 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 35 % 56 mg ockerfarbener Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 311 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.28 (s, 1 H, NH), 9.65 (s, 1 H, -OH), 8.74 (s, 1 H, 1'-H), 7.8 (s, 1 H, 5-H), 7.62 (dd, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 2''-H), 7.47 (ddd, *J* = 8.4, 1.6, 0.8 Hz, 1 H, 6''-H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 5''-H), 6.90 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 0.9 Hz, 1 H, 4''-H)

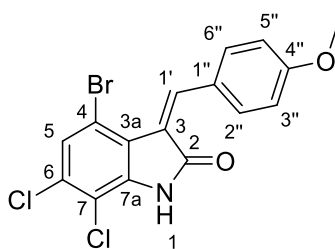
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.4 (C-2), 157.0 (C-3''), 141.3 (C-7a), 140.4 (C-1'), 133.6 (C-1''), 132.8 (C-5), 131.2 (C-6), 129.2 (C-5''), 126.5 (C-3), 123.6 (C-3a), 123.4 (C-6''), 118.4 (C-4''), 118.3 (C-2''), 112.7 (C-7), 86.8 (C-4)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3375, 3159, 3108, 3030, 2818, 1699, 1582, 1467, 1457, 1396, 1337, 1292, 1250, 1203, 1165, 959, 924, 829, 780, 681, 640

**MS (ESI):** *m/z* = 432 [M+H]<sup>+</sup>, 430 [M+H]<sup>+</sup>, 429 [M+H]<sup>+</sup>, 412, 326, 302

**HRMS (ESI):** *m/z* = 429.8912 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>2</sub><sup>-</sup> 429.8904

### (*Z*)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(4-methoxybenzyliden)indolin-2-on (47)



C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

*M<sub>r</sub>* = 399.07

178 mg (0.634 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 90 µL (0.76 mmol, 1.2 eq.) 4-Methoxybenzaldehyd in 60 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 10 µL (0.10 mmol, 0.16 eq.) Piperidin versetzt. Das Gemisch wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt.



## EXPERIMENTELLER TEIL

Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag filtriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 54 % 136 mg oranger Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 324 – 325 °C

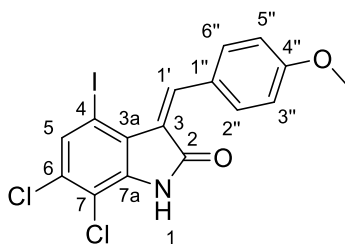
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.41 (s, 1 H, NH), 8.65 (s, 1 H, 1'-H), 8.31 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.53 (s, 1 H, 5-H), 7.06 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.6 (C-2), 162.0 (C-4''), 142.1 (C-1'), 141.0 (C-7a), 135.3 (C-2'', C-6''), 130.4 (C-6), 126.2 (C-5), 125.7 (C-1''), 123.2 (C-3), 121.6 (C-3a), 113.9 (C-3'', C-5''), 113.5 (C-4), 111.9 (C-7), 55.5 (OCH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3120, 3032, 2971, 1708, 1603, 1580, 1509, 1269, 1173, 1032, 962, 827, 782, 559

**MS (EI):** m/z (%) = [M]<sup>+</sup> 403 (14), 402 (17), 401 (75), 400 (53), 399 (72), 397 (100), 358 (11), 356 (21), 354 (14), 289 (21)

**HRMS (EI):** m/z = 396.9267 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 396.9266

**(Z)-6,7-Dichlor-4-iod-3-(4-methoxybenzyliden)indolin-2-on (48)** $C_{16}H_{10}Cl_2INO_2$  $M_r = 446.07$ 

95 mg (0.29 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 40  $\mu$ L (0.35 mmol, 1.1 eq.) 4-Methoxybenzaldehyd in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.30 mL (29  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 62 % 81 mg ockerfarbener  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 292 – 293 °C

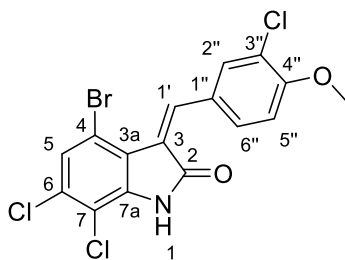
**$^1H$ -NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.28 (s, 1 H, NH), 8.75 (s, 1 H, 1'-H), 8.27 – 8.23 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.70 (s, 1 H, 5-H), 7.07 – 7.02 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.85 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.9 (C-2), 161.9 (C-4''), 140.7 (C-7a), 140.3 (C-1'), 135.1 (C-2'', C-6''), 132.7 (C-5), 130.4 (C-6), 125.2 (C-1''), 124.0 (C-3a), 123.8 (C-3), 113.9 (C-3'', C-5''), 112.6 (C-7), 86.1 (C-4), 55.5 (OCH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3430, 3100, 1693, 1599, 1577, 1560, 1508, 1430, 1393, 1309, 1264, 1230, 1169, 1152, 1116, 1029, 958, 826, 651, 547, 516

**MS (ESI):**  $m/z$  = 450 [M+H]<sup>+</sup>, 448 [M+H]<sup>+</sup>, 446 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 445.9208 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>2</sub><sup>+</sup> 445.9206

**(Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(3-chlor-4-methoxybenzyliden)indolin-2-on (49)**C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 433.51

216 mg (0.770 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 159 mg (0.932 mmol, 1.21 eq.) 3-Chlor-4-methoxybenzaldehyd in 3 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 310  $\mu$ L (77.5  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abfiltriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol und kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 88 % 295 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 324 – 325 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) 11.45 (s, 1 H, NH), 8.61 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H, 2''-H), 8.58 (s, 1 H, 1'-H), 8.14 (dd,  $J$  = 8.8, 2.1 Hz, 1H, 6''-H), 7.53 (s, 1 H, 5-H), 7.27 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, 5''-H), 3.96 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**

Wegen extrem schlechter Löslichkeit konnte kein <sup>13</sup>C-NMR-Experiment durchgeführt werden.

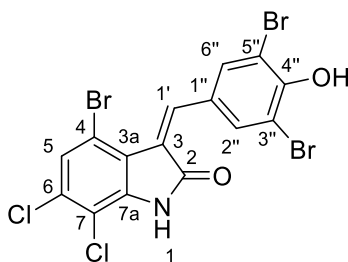
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3159, 3120, 3033, 2945, 1707, 1600, 1577, 1549, 1502, 1461, 1418, 1390, 1364, 1289, 1251, 1230, 1216, 1184, 1148, 1067, 1020, 964, 927, 838, 782, 699, 601, 562

**MS (ESI):**  $m/z$  = 434 [M-H]<sup>-</sup>, 432 [M-H]<sup>-</sup>, 430 [M-H]<sup>-</sup>, 223

## EXPERIMENTELLER TEIL

**HRMS (ESI):**  $m/z = 429.8811$   $[M-H]^-$  berechnet für:  $C_{16}H_8BrCl_3NO_2^-$  429.8809

### (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(3,5-dibrom-4-hydroxybenzyliden)indolin-2-on (50)



$C_{15}H_6Br_3Cl_2NO_2$

$M_r = 542.83$

139 mg (0.494 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden mit 178 mg (0.593 mmol, 1.29 eq) 3,5-Dibrom-4-hydroxybenzaldehyd in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.49 mL (49  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 75 %                      200 mg                      ockerfarbener  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 348 – 350 °C

**$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.44 (s, 1 H, NH), 8.55 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H), 8.49 (s, 1 H, 1'-H), 7.53 (s, 1 H, 5-H)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.5 (C-2), 153.7 (C-4''), 141.3 (C-7a), 139.0 (C-1'), 136.7 (C-2'', C-6''), 130.9 (C-6), 126.9 (C-1''), 126.3 (C-5), 124.8 (C-3), 121.2 (C-3a), 113.9 (C-4), 112.0 (C-7), 111.1 (C-3'', C-5'')

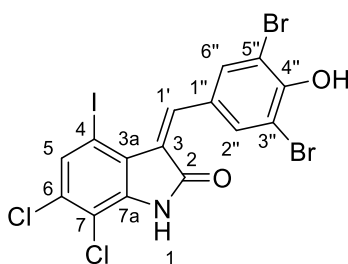
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3460, 3158, 3124, 1696, 1612, 1596, 1569, 1474, 1420, 1260, 1243, 1179, 1165, 965, 929, 786, 732, 646, 517

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (ESI):**  $m/z = 548 [M-H]^-$ ,  $546 [M-H]^-$ ,  $544 [M-H]^-$ ,  $542 [M-H]^-$ ,  $540 [M-H]^-$ ,  $538 [M-H]^-$

**HRMS (ESI):**  $m/z = 537.7249 [M-H]^-$  berechnet für  $C_{15}H_5Br_3Cl_2NO_2^-$  537.7253

### (Z)-6,7-Dichlor-3-(3,5-dibrom-4-hydroxybenzyliden)-4-iodindolin-2-on (51)



$C_{15}H_5Br_3Cl_2INO_2$

$M_r = 589.83$

91 mg (0.28 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden mit 0.10 g (0.33 mmol, 1.2 eq.) 3,5-Dibrom-4-hydroxybenzaldehyd in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.35 mL (35  $\mu$ mol, 0.13 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	70 %	115 mg	ockerfarbener Feststoff
------------------	------	--------	----------------------------

<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	352 °C
-------------------------------	--------

**$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.30 (s, 1 H, NH), 8.62 (s, 1 H, 1'-H), 8.46 (s, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.73 (s, 1 H, 5-H)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.7 (C-2), 153.4 (C-4''), 141.0 (C- 7a), 137.2 (C-1'), 136.5 (C-2'', C-6''), 132.8 (C-5), 130.9 (C-6), 126.4 (C-3/C-1''), 125.6 (C-3/C-1''), 123.7 (C-3a), 112.7 (C-7), 111.2 (C-3'', C-5''), 86.5 (C-4)

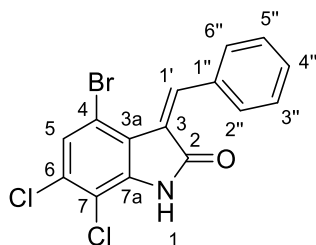
## EXPERIMENTELLER TEIL

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3456, 3155, 3081, 1694, 1612, 1593, 1568, 1474, 1424, 1293, 1260, 1227, 1180, 1165, 961, 841, 785, 732, 642, 511

**MS (ESI):**  $m/z$  = 592 [M-H]<sup>-</sup>, 590 [M-H]<sup>-</sup>, 588 [M-H]<sup>-</sup>, 586 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 585.7109 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>2</sub><sup>-</sup> 585.7114

### (Z)-3-Benzyliden-4-brom-6,7-dichlorindolin-2-on (52)



C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>NO

M<sub>r</sub> = 369.04

208 mg (0.742 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 0.12 mL (1.11 mmol, 1.60 eq.) Benzaldehyd in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 10 µL (74 µmol, 0.14 eq.) Piperidin versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 95 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 77 % 207 mg gelbes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 308 – 309 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 11.27 (s, 1 H, 1), 8.67 (s, 1 H, 1'-H), 8.16 – 8.06 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.51 (s, 1 H, 5-H), 7.50 – 7.44 (m, 3 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 165.8 (C-2), 141.7 (C-1'), 141.6 (C-7a), 132.7 (C-4''), 131.7 (C-2'', C-6''), 131.1 (C-1''), 130.6 (C-6), 127.8 (C-3'', C-5''), 126.1 (C-5), 125.8 (C-3), 121.0 (C-3a), 113.9 (C-4), 111.9 (C-7)

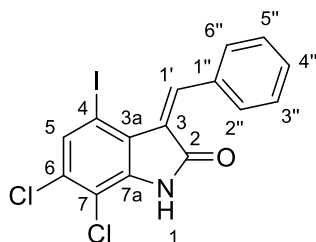
## EXPERIMENTELLER TEIL

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433, 3093, 3028, 2817, 1707, 1613, 1598, 1588, 1460, 1452, 1397, 1252, 1228, 1182, 1151, 962, 785, 726, 681, 648, 560, 464

**MS (ESI):**  $m/z$  = 370 [M-H]<sup>-</sup>, 368 [M-H]<sup>-</sup>, 366 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 365.9094 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sup>-</sup> 365.9094

### (Z)-3-Benzyliden-6,7-dichlor-4-iodindolin-2-on (53)



C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>INO

M<sub>r</sub> = 416.04

0.14 g (0.42 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 64  $\mu$ L (0.63 mmol, 1.5 eq) Benzaldehyd in 1 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.42 mL (42  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	48 %	82 mg	ockerfarbener Feststoff
------------------	------	-------	----------------------------

<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	291 – 292 °C
-------------------------------	--------------

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 11.29 (s, 1 H, NH), 8.77 (s, 1 H, 1'-H), 8.14 – 7.97 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.70 (s, 1 H, 5-H), 7.55 – 7.37 (m, 3 H, 3''-H, 4''-H, 5''-H)

## EXPERIMENTELLER TEIL

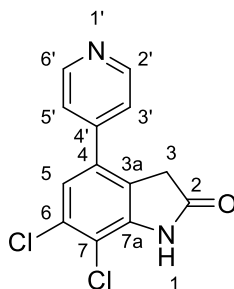
**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.4 (C-2), 141.4 (C-7a), 140.1 (C-1'), 132.8 (C-5), 132.4 (C-1''), 132.0 (C-2'', C-6''), 131.3 (C-6), 130.8 (C-4''), 128.1 (C-3'', C-5''), 126.7 (C-3), 123.6 (C-3a), 112.8 (C-7), 87.0 (C-4)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3441, 3089, 3022, 1705, 1611, 1596, 1585, 1567, 1538, 1452, 1395, 1251, 1182, 1153, 958, 935, 785, 775, 725, 681, 644, 459

**MS (ESI):**  $m/z$  = 416  $[\text{M-H}]^-$ , 414  $[\text{M-H}]^-$

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 413.8951  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{INO}^-$  413.8955

### 6,7-Dichlor-4-(pyridin-4-yl)indolin-2-on (54)



$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

$M_r = 279.12$

469 mg (1.43 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 207 mg (1.68 mmol, 1.18 eq.) 4-Pyridinboronsäure, 38.5 mg  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (670  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) und 56.5 mg SPhos (0.138 mmol, 0.10 eq.) in ein Mikrowellenvial eingewogen. Das Gemisch wird in 5 mL 1,4-Dioxan aufgenommen und mit 1 mL (2.00 mmol, 1.40 eq.) einer 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt. Der Ansatz wird unter Mikrowellenbestrahlung 20 Minuten lang bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (DCM:MeOH = 18:1 und 1 % (v/v)  $\text{Et}_3\text{N}$  Zusatz,  $R_f = 0.37$ ).



## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 15 % 61 mg beiger Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 274 – 276 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.1 (s, 1 NH), 8.7 – 8.6 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.6 – 7.6 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.4 (s, 1 H, 5-H), 3.8 (s, 2 H, 3-H)

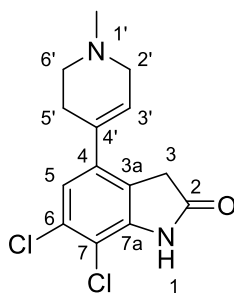
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 175.9 (C-2), 150.1 (C-2', C-6'), 144.6 (C-1'), 143.7 (C-7a), 134.0 (C-4), 130.6 (C-6), 124.1 (C-3a), 122.7 (C-3', C-5'), 122.0 (C-5), 112.4 (C-7), 36.6 (C-3)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431, 3032, 2956, 2923, 2733, 1721, 1602, 1545, 1473, 1434, 1408, 1380, 1314, 1266, 1136, 1120, 1070, 1007, 968, 936, 864, 821, 721, 696, 652, 636, 538, 485

**MS (ESI):** *m/z* = 277 [M-H]<sup>-</sup>, 279 [M-H]<sup>-</sup>, 281 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 276.9937 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sup>-</sup> 276.9941

### 6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (55)



C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> = 297.18

86 mg (0.26 mmol) 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2-on (**35**) werden zusammen mit 15 mg (13 μmol, 0.05 eq.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 66 mg (0.296 mmol, 1.12 eq.) 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-boronsäurepinakolester in ein Mikrowellenvial eingewogen und dreimal sekuriert. Das Gemisch wird anschließend in 4 mL DME aufgenommen und mit 4 mL 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung

## EXPERIMENTELLER TEIL

versetzt. Der Ansatz wird eine Stunde lang bei 120 °C unter Mikrowellenbedingungen gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL Wasser versetzt und dreimal mit jeweils 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol = 10:1,  $R_f$  = 0.1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 40 % 31 mg brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 285 °C  
Zersetzung

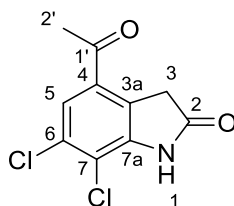
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.98 (s, 1 H, NH), 7.11 (s, 1 H, 5-H), 6.04 – 5.97 (m, 1 H, 3'-H), 3.67 (s, 2 H, 3-H), 2.99 (q,  $J$  = 3.0 Hz, 2 H, 2'-H), 2.52 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H, 6'-H), 2.43 – 2.37 (m, 2 H, 5'-H), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 176.10 (C-2), 143.21 (C-7a), 137.37 (C-4), 132.07 (C-4'), 129.96 (C-6), 126.34 (C-3'), 122.50 (C-7), 120.41 (C-5), 110.33 (C-3a), 54.31 (C-2'), 51.57 (C-6'), 45.33 (CH<sub>3</sub>), 37.23 (C-3), 28.38 (C-5')

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3111, 2953, 1717, 1600, 1541, 1471, 1424, 1282, 1161, 1119, 956, 734, 636, 576

**MS (ESI):**  $m/z$  = 297 [M+H]<sup>+</sup>, 299 [M+H]<sup>+</sup>, 301 [M+H]<sup>+</sup>, 263, 170

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 297.0557 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> 297.0556

**4-Acetyl-6,7-dichlorindolin-2-on (69)** $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$  $M_r = 244.07$ 

133 mg (0.487 mmol) 6,7-Dichlor-4-(1-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**70**) werden mit 3 mL einer 1:1 Mischung aus konzentrierter Salzsäure und Wasser suspendiert. Die Suspension wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Gemisch anschließend mit 10 mL Wasser verdünnt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 91 % 108 mg brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 213 – 216 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.15 (s, 1 H, NH), 7.75 (s, 1 H, 5-H), 3.81 (s, 2 H, 3-H), 2.57 (s, 3 H, 2'-H)

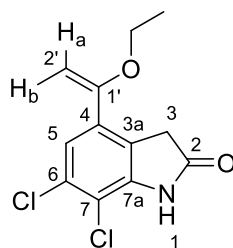
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 197.02 (C-1'), 176.27 (C-2), 144.12 (C-7a), 131.71 (C-4), 130.29 (C-6), 126.26 (C-3a), 122.91 (C-5), 115.86 (C-7), 38.24 (C-3), 28.28 (C-2')

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3105, 2958, 2923, 1754, 1716, 1677, 1600, 1435, 1359, 1306, 1158, 1011, 955, 875, 737, 653

**MS (ESI):**  $m/z$  = 244  $[\text{M-H}]^-$ , 242  $[\text{M-H}]^-$ , 228

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 241.9783  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}_2^-$  241.9781

## 6,7-Dichlor-4-(1-ethoxyvinyl)indolin-2-on (70)

 $C_{12}H_{11}Cl_2NO_2$  $M_r = 272.13$ 

250 mg (0.890 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 33 mg (44  $\mu$ mol, 0.05 eq.)  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  in ein Mikrowellenvial eingewogen und dreimal sekuriert. Das Gemisch wird in 5 mL 1,4-Dioxan aufgenommen und mit 0.39 mL (1.2 mmol, 1.3 eq.) 1-Ethoxyvinyltributylstannan versetzt. Der Ansatz wird unter Mikrowellenbestrahlung eine Stunde lang bei 125 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 30 mL *iso*-Hexan im Ultraschallbad suspendiert und die Suspension über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abfiltriert, der Filtrerrückstand mehrmals mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 88 % 212 mg brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 223 – 227 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.99 (s, 1 H, NH), 7.33 (s, 1 H, 5-H), 4.70 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, 2'-H<sub>b</sub>), 4.44 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H, 2'-H<sub>a</sub>), 3.85 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2 H, 3-H), 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 176.1 (C-2), 156.6 (C-1'), 143.5 (C-7a), 132.0 (C-4), 129.9 (C-6), 122.9 (C-3a), 119.9 (C-5), 111.6 (C-7), 86.8 (C-2'), 63.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.9 (C-3), 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

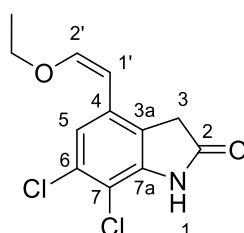
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3135, 3048, 2975, 1719, 1599, 1570, 1474, 1378, 1328, 1187, 1162, 1114, 1061, 978, 949, 796, 738, 639, 565

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 275 (2), 274 (1), 273 (9), 272 (2), 271 (11), 247 (11), 243 (100), 228 (34), 200 (8), 172 (25)

**HRMS (DEI):**  $m/z$  = 271.0158  $[M]^+$  berechnet für  $C_{12}H_{11}Cl_2NO_2^{+}$  271.0161

### (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (73)



$C_{12}H_{11}Cl_2NO_2$

$M_r = 272.13$

319 mg (1.14 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 40 mg (57  $\mu$ mol, 0.05 eq.) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid in ein Mikrowellenvial eingewogen. Das Gemisch wird in 2 mL 1,4-Dioxan suspendiert und mit 400  $\mu$ L (1.22 mmol, 1.05 eq.) *cis*-Tributyl(2-ethoxyvinyl)stannan versetzt. Der Ansatz wird eine Stunde lang unter Mikrowellenbestrahlung bei 125 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 50 mL *iso*-Hexan im Ultraschallbad suspendiert und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Die Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 98 % 305 mg braunes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 174 – 176 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.88 (s, 1 H, NH), 7.67 (s, 1 H, 5-H), 6.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 2'-H), 5.07 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 1'-H), 4.05 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.55 (s, 2 H, 3-H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ )

## EXPERIMENTELLER TEIL

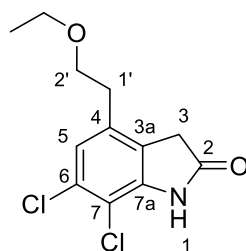
**$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 176.0 (C-2), 149.9 (C-2'), 142.4 (C-7a), 131.3 (C-4), 129.4 (C-7), 122.7 (C-3a), 121.3 (C-5), 108.5 (C-6), 99.2 (C-1'), 69.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.8 (C-3), 15.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3169, 3055, 2984, 1701, 1655, 1599, 1442, 1389, 1305, 1256, 1153, 1104, 1041, 865, 727, 575

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 273 [M]<sup>+</sup> (73), 271 [M]<sup>+</sup> (97), 237 (98), 215 (54), 198 (22), 180 (100), 134 (25)

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 271.0192 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 271.0161

### 6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (76)



C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 274.14

190 mg (0.694 mmol) (*Z*)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**) werden in 2.4 mL Dichlormethan gelöst. Anschließend werden nacheinander 690  $\mu\text{L}$  (9.02 mmol, 13.0 eq.) Trifluoressigsäure und 280  $\mu\text{L}$  (1.75 mmol, 2.53 eq.) Triethylsilan zugetropft. Die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden dann 40 mL Wasser hinzugesetzt und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt bis eine ölige Konsistenz erreicht wird. Der Rückstand wird dann im Ultraschallbad mit 30 mL *iso*-Hexan versetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wird anschließend mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 91 % 173 mg beigefarbener Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 110 – 111 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.32 (s, 1 H, NH), 7.00 (s, 1 H, 5-H), 3.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 2'-H), 3.61 (s, 2 H, 3-H), 3.60 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 1'-H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

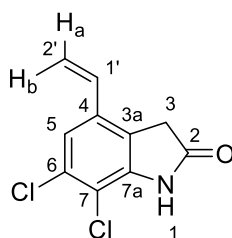
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 176.0 (C-2), 141.2 (C-7a), 135.6 (C-4), 131.6 (C-6), 124.2 (C-5), 124.0 (C-3a), 111.7 (C-7), 70.2 (C-2'), 66.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36.4 (C-3), 33.4 (C-1'), 15.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3430, 3144, 3059, 2975, 2869, 1742, 1713, 1609, 1438, 1380, 1308, 1288, 1159, 1111, 945, 734, 587

**MS (EI):** *m/z* (%) = 275 [M]<sup>+</sup> (25), 273 [M]<sup>+</sup> (28), 272 (33), 270 (100), 268 (57); 267 (28), 235 (51), 233 (46), 219 (41), 217 (31), 203 (46), 201 (55), 177 (28), 174 (22), 173 (34), 171 (21), 169 (34), 166 (21), 164 (29), 150 (18)

**HRMS (EI):** *m/z* = 273.0326 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 273.0318

### 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (77)



C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO

M<sub>r</sub> = 228.07

214 mg (0.761 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2-on (**19**) werden zusammen mit 28 mg (40 μmol, 0.05 eq.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in ein Mikrowellenvial eingewogen. Das Gemisch wird in 5 mL

## EXPERIMENTELLER TEIL

1,4-Dioxan aufgenommen und mit 0.29 mL (0.99 mmol, 1.30 eq.) Tributylvinylstannan versetzt. Der Ansatz wird unter Mikrowellenbestrahlung eine Stunde lang bei 125 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 30 mL *iso*-Hexan im Ultraschallbad suspendiert. Die Suspension wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird filtriert, der Filtrerrückstand mehrmals mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 97 % 165 mg brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 294 °C  
Zersetzung

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 10.99 (s, 1 H, NH), 7.42 (s, 1 H, 5-H), 6.63 (dd, *J* = 17.7, 11.2 Hz, 1 H, 1'-H), 5.92 (dd, *J* = 17.7, 0.8 Hz, 1 H, H<sub>b</sub>), 5.45 (dd, *J* = 11.2, 0.7 Hz, 1 H, H<sub>a</sub>), 3.69 (s, 2 H, 3-H)

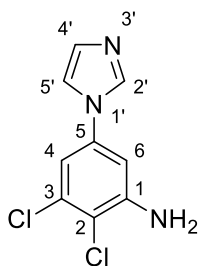
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 176.0 (C-2), 143.2 (C-7a), 132.4 (C-4), 132.2 (C-1'), 130.2 (C-6), 123.9 (C-3a), 119.2 (C-5), 118.4 (C-2'), 110.7 (C-7), 35.9 (C-3)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3126, 3048, 1712, 1601, 1579, 1472, 1435, 1409, 1387, 1307, 1288, 1256, 1158, 1109, 1022, 987, 949, 920, 856, 733, 690, 665, 560

**MS (DEI):** *m/z* (%) = 229 (44), 227 (68), 201 (16), 200 (11), 199 (22), 166 (32), 164 (100), 128 (11), 102 (14)

**HRMS (DEI):** *m/z* = 226.9909 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sup>+</sup> 226.9899



**2,3-Dichlor-5-(1*H*-imidazol-1-yl)anilin (79)** $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$  $M_r = 228.08$ 

256 mg (1.06 mmol) 5-Brom-2,3-dichlornitrobenzen (**22**) werden zusammen mit 8 mg (0.06 mmol, 0.05 eq.) Kupfer(I)bromid, 445 mg (3.22 mmol, 3.03 eq.) Kaliumcarbonat, 152 mg (2.22 mmol, 2.10 eq.) Imidazol und 17 mg (0.12 mmol, 0.11 eq.) 8-Hydroxychinolin in ein Mikrowellenvial eingewogen. Das Gemisch wird anschließend in *N,N*-Dimethylacetamid suspendiert und 24 Stunden bei 110 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 10 mL Wasser hinzugefügt und viermal mit jeweils 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Feststoff mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Ethylacetat,  $R_f = 0.27$ ).

**Ausbeute:** 67 % 160 mg weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 139 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.15 (dd,  $J = 1.4, 0.9$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.62 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, 2'-H), 7.11 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (dd,  $J = 1.4, 0.9$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.93 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 6-H), 5.99 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 147.3 (C-1), 136.4 (C-5), 135.6 (C-4'), 132.7 (C-3), 130.0 (C-5'), 118.0 (C-2'), 113.1 (C-2), 108.8 (C-4), 104.8 (C-6)

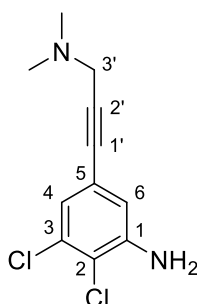
**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3385, 3303, 3196, 3137, 1637, 1629, 1597, 1577, 1446, 1303, 1246, 1204, 1127, 1107, 1042, 935, 908, 844, 818, 742, 652, 602

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (ESI):**  $m/z = 228 [M+H]^+$ ,  $230 [M+H]^+$ ,  $232 [M+H]^+$ ,  $223$ ,  $76$

**HRMS (ESI):**  $m/z = 228.0089 [M+H]^+$  berechnet für  $C_9H_8Cl_2N_3^+$   $228.0090$

### 2,3-Dichlor-5-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]anilin (**80**)



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2$

$M_r = 243.13$

362 mg (1.50 mmol) 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) werden zusammen mit 18 mg (49  $\mu$ mol, 0.03 eq.) Allylpalladiumchlorid Dimer, 52 mg (91  $\mu$ mol, 0.06 eq.) Xantphos, 30 mg (0.16 mmol, 0.11 eq.) Kupfer(I)iodid in ein Mikrowellenvial eingewogen und dreimal sekuriert. Das Gemisch wird anschließend in 3 mL 1,4-Dioxan und 1 mL Triethylamin suspendiert und bei 90 °C gerührt. Zu dieser Suspension werden in Abständen von fünf Minuten 50  $\mu$ L-Aliquote einer Lösung aus 0.39 mL (3.62 mmol, 2.41 eq.) *N,N*-Dimethylpropargylamin in 1 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch eine weitere Stunde bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 10 mL Wasser zugesetzt und viermal mit jeweils 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Dichlormethan:Methanol = 10:1,  $R_f = 0.18$ ).

**Ausbeute:** 93 % 335 mg brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 187 – 188 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 6.87 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.67 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.28 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.39 (s, 2 H, 3'-H), 2.31 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

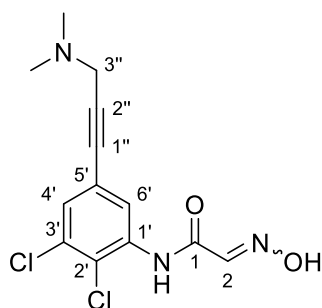
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 144.4 (C-1), 132.8 (C-3), 122.6 (C-5), 122.3 (C-4), 117.5 (C-2), 116.4 (C-6), 85.6 (C-2'), 83.7 (C-1'), 48.5 (C-3'), 44.3 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3390, 2965, 2924, 2856, 1637, 1583, 1570, 1560, 1550, 1458, 1420, 1323, 1261, 1095, 1022, 923, 858, 807, 703, 669, 587

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 244 [ $\text{M}^+$ ] (39), 243 [ $\text{M}^+$ ] (62), 242 [ $\text{M}^+$ ] (67), 241 [ $\text{M}^+$ ] (78)

**HRMS (DEI):**  $m/z$  = 241.0296 [ $\text{M}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2^{++}$  242.0372

### ***N*-{2,3-Dichlor-5-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}-2-(hydroxyimino)acetamid (81)**



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

$M_r = 314.17$

0.16 g (0.66 mmol) 2,3-Dichlor-5-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]anilin (**80**) werden zusammen mit 0.28 g (3.3 mmol, 5.0 eq.) Natriumhydrogencarbonat unter Schutzgas in 2 mL Dichlormethan suspendiert und in einer Eis-Wasser-Mischung gekühlt. Zu dieser Suspension werden langsam 0.14 mL (0.99 mmol, 1.5 eq.) 2,2-Diacetoxyacetylchlorid zugetropft. Nach zwei Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der braune ölige Rückstand mit 0.24 g (3.3 mmol, 5.0 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und in 3 mL einer Ethanol-Wasser-Mischung 2:1 aufgenommen. Das Reaktionsgemisch wird zweieinhalb Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingeeengt und

## EXPERIMENTELLER TEIL

anschließend mit 10 mL Wasser und so viel gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt bis das Produkt vollständig ausgefallen ist. Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

**Ausbeute:** 67 % 0.14 g beiger Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 168 – 170 °C

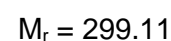
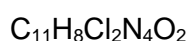
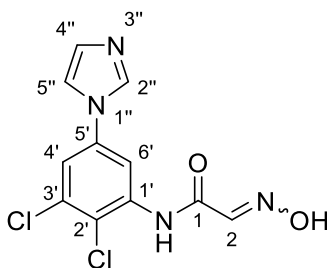
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 12.53 (s, 1 H, OH), 9.70 (s, 1 H, NH), 7.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.70 (s, 1 H, 2-H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, 4'-H), 3.48 (s, 2 H, 3''-H), 2.24 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 160.5 (C-1), 143.1 (C-2), 136.1 (C-1'), 132.2 (C-3'), 128.7 (C-4'), 125.6 (C-6'), 124.6 (C-2'), 122.4 (C-5'), 88.1 (C-2''), 82.6 (C-1''), 47.6 (C-3''), 43.8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3470, 3351, 2955, 2922, 2851, 1699, 1619, 1564, 1518, 1469, 1339, 1229, 1046, 929, 799, 647, 604

**MS (DEI):** *m/z* (%) = 316 [M]<sup>+</sup> (4), 315 [M]<sup>+</sup> (7), 314 [M]<sup>+</sup> (5), 313 [M]<sup>+</sup> (10), 266 (52), 243 (48), 241 (100), 198 (91)

**HRMS (DEI):** *m/z* = 313.0391 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> 313.0379

***N*-[2,3-Dichlor-5-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]-2-(hydroxyimino)acetamid (82)**

158 mg (0.693 mmol) 2,3-Dichlor-5-(1*H*-imidazol-1-yl)anilin (**79**) und 291 mg (3.46 mmol, 5.00 eq.) Natriumhydrogencarbonat werden zusammen eingewogen. Das Gemisch wird anschließend in 4 mL Dichlormethan suspendiert und in einer Eis-Wasser-Mischung gekühlt. Dann werden 150  $\mu\text{L}$  (1.05 mmol, 1.51 eq.) 2,2-Diacetoxycetylchlorid hinzugegeben und das Gemisch zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Filtrückstand mit Dichlormethan und Ethanol gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird in 2.5 mL einer Mischung aus Ethanol-Wasser 2:1 aufgenommen und zusammen mit 243 mg (3.50 mmol, 5.05 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt wird durch Zugabe von Wasser ausgefällt, filtriert und getrocknet.

**Ausbeute:** 70 % 146 mg weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 234 – 236 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 12.61 (s, 1 H, OH), 10.08 (s, 1 H, NH), 9.66 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1 H, 4''-H), 8.31 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 6'-H), 8.28 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, 2''-H), 8.12 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, 4'-H), 7.87 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 5''-H), 7.79 (s, 1 H, 2-H)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 160.7 (C-1), 143.0 (C-2), 137.1 (C-1'), 135.3 (C-4''), 134.2 (C-5'), 133.1 (C-3'), 125.8 (C-2'), 122.0 (C-5''), 120.6 (C-2''), 120.4 (C-4'), 117.3 (C-6')

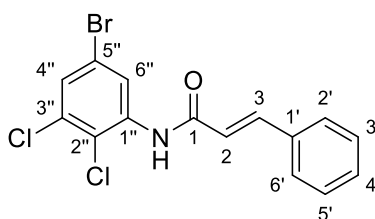
## EXPERIMENTELLER TEIL

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3407, 3097, 2983, 2859, 2766, 1699, 1595, 1576, 1542, 1441, 1423, 1356, 1330, 1251, 1191, 1134, 1049, 1034, 996, 912, 877, 830, 725, 617, 553

**MS (ESI):**  $m/z$  = 299 [M-H]<sup>-</sup>, 297 [M-H]<sup>-</sup>, 261, 249

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 296.9952 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> 296.9952

### *N*-(5-Brom-2,3-dichlorphenyl)cinnamamid (87)



C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrCl<sub>2</sub>NO

M<sub>r</sub> = 371.05

327 mg (2.11 mmol, 2.09 eq.) Zimtsäure werden in 8 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.20 mL (16.5 mmol, 15.7 eq.) Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wird bei 50 °C zweieinhalb Stunden lang gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, anschließend wird der Rückstand wieder in 3 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 902 mg (10.7 mmol, 10.2 eq.) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung aus 254 mg (1.05 mmol) 5-Brom-2,3-dichloranilin (**22**) in 2 mL Dichlormethan getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei 50 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert, der Filtrückstand mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (*iso*-Hexan:Dichlormethan 5:3, *R<sub>f</sub>* = 0.18).

**Ausbeute:** 60 %                      235 mg                      weißer Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 197 – 198 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 9.91 (s, 1 H, NH), 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 6''-H), 7.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 4''-H), 7.69 – 7.60 (m, 2 H, 3-H, 2'-H, 6'-H), 7.49 – 7.42 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.15 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, 2-H)

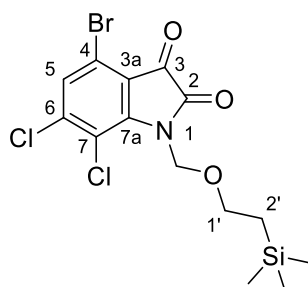
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 164.2 (C-1), 141.8 (C-3), 137.9 (C-1'), 134.5 (C-1''), 133.0 (C-3'), 130.1 (C-4''), 129.0 (C-3'', C-5''), 128.2 (C-4'), 127.9 (C-2'', C-6''), 125.8 (C-6'), 123.3 (C-2'), 121.2 (C-2), 119.7 (C-5')

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 3278, 3057, 3024, 2923, 2852, 1663, 1630, 1571, 1517, 1448, 1337, 1265, 1173, 1123, 1054, 965, 936, 847, 803, 762, 710, 621, 546, 487

**MS (ESI):** *m/z* = 372 [M-H]<sup>-</sup>, 370 [M-H]<sup>-</sup>, 368 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 367.9246 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sup>-</sup> 367.9250

### 4-Brom-6,7-dichlor-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]indolin-2,3-dion (96)



C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si

*M<sub>r</sub>* = 425.17

0.43 g (1.5 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden in 2 mL Toluol gelöst und mit 1.60 mL Triethylamin (11.7 mmol, 7.88 eq.) versetzt. Anschließend werden 330 µL (1.89 mmol, 1.28 eq.) 2-[(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid zugetropft und das verschlossene Gefäß unter Mikrowellenbestrahlung zehn Minuten lang bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit 60 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

## EXPERIMENTELLER TEIL

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (*iso*-Hexan:Et<sub>2</sub>O:MeOH = 8:2:0.2, *R<sub>f</sub>* = 0.28).

**Ausbeute:** 87 % 0.54 g oranger Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 118 – 120 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 7.81 (s, 1 H, 5-H), 5.37 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>O-), 3.65 – 3.58 (m, 2 H, 1'-H), 0.92 – 0.84 (m, 2 H, 2'-H), -0.03 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

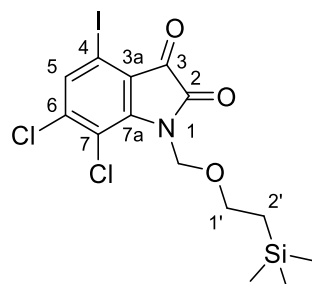
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 178.4 (C-3), 158.7 (C-2), 148.4 (C-7a), 141.5 (C-6), 128.7 (C-5), 118.2 (C-4), 118.0 (C-7), 115.1 (C-3a), 69.9 (NCH<sub>2</sub>O-), 65.7 (C-1'), 17.3 (C-2'), -1.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2951, 2919, 1750, 1731, 1568, 1415, 1365, 1296, 1248, 1224, 1149, 1120, 1095, 1038, 985, 915, 893, 859, 836, 748, 641, 587, 463

**MS (ESI):** *m/z* = 408 [M-H]<sup>-</sup>, 406 [M-H]<sup>-</sup>, 404 [M-H]<sup>-</sup>, 360, 292, 264, 214

**HRMS (ESI):** *m/z* = 407.9673 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrCl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Si 407.9702



**6,7-Dichlor-4-iod-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]indolin-2,3-dion (97)**C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>INO<sub>3</sub>SiM<sub>r</sub> = 472.18

1.00 g (2.92 mmol) 4-Iod-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**34**) werden in 4 mL Toluol suspendiert und mit 3.24 mL Triethylamin (23.4 mmol, 8.00 eq.) versetzt. Anschließend werden 630 µL (3.50 mmol, 1.22 eq.) 2-[(Trimethylsilyl)ethoxy]methylchlorid zugetropft und das verschlossene Gefäß unter Mikrowellenbestrahlung zehn Minuten lang bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit 60 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (*iso*-Hexan:Et<sub>2</sub>O:MeOH = 9:2:0.2, *R<sub>f</sub>* = 0.47).

**Ausbeute:** 86 % 1.19 g oranger Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 124 – 126 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 7.97 (s, 1 H, 5-H), 5.36 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>O), 3.68 – 3.53 (m, 2 H, 1'-H), 0.91 – 0.62 (m, 2 H, 2'-H), -0.04 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 179.6 (C-3), 158.9 (C-2), 148.7 (C-7a), 141.1 (C-6), 134.8 (C-5), 120.7 (C-7), 115.7 (C-3a), 91.9 (C-4), 69.8 (NCH<sub>2</sub>O), 65.7 (C-1'), 17.3 (C-2'), -1.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

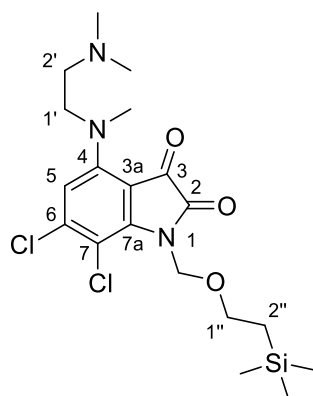
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2952, 2919, 1750, 1731, 1567, 1366, 1296, 1248, 1149, 1095, 1038, 915, 894, 859, 836, 749, 463

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 473 [ $M^+$ ] (1), 471 [ $M^+$ ] (2), 415 (46), 413 (68), 400 (21), 398 (31), 328 (13), 326 (20), 73 (100)

**HRMS (DEI):**  $m/z$  = 470.9311 [ $M^+$ ] berechnet für  $C_{14}H_{16}Cl_2INO_3Si^{+}$  470.9316

### 6,7-Dichlor-4-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]indolin-2,3-dion (**98**)



$C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_3Si$

$M_r = 446.44$

0.31 g (0.73 mmol) 4-Brom-6,7-dichlor-1-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]indolin-2,3-dion (**96**) werden zusammen mit 41 mg (70  $\mu$ mol, 0.10 eq.)  $Pd(dba)_2$ , 73 mg (0.15 mmol, 0.21 eq.) XPhos, 68 mg RuPhos (0.15 mmol, 0.20 eq.) in 3.5 mL 1,4-Dioxan gelöst. Anschließend werden 269 mg (0.825 mmol, 1.15 eq.)  $Cs_2CO_3$  und 0.14 mL (1.1 mmol, 1.5 eq.) *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin zugesetzt. Der Ansatz wird unter Mikrowellenbestrahlung 20 Minuten lang bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Dichlormethan:Methanol = 10:1,  $R_f$  = 0.4).

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 39 % 126 mg zähflüssiges dunkelrotes Öl

**Schmelzpunkt/-bereich:** --

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 6.80 (s, 1 H, 5-H), 5.52 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>O), 3.64 – 3.53 (m, 4 H, 1''-H, 1'-H), 3.10 (s, 3 H, 4-NCH<sub>3</sub>), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 2'-H), 2.27 – 2.19 (m, 6 H, 2'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 2''-H), -0.04 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

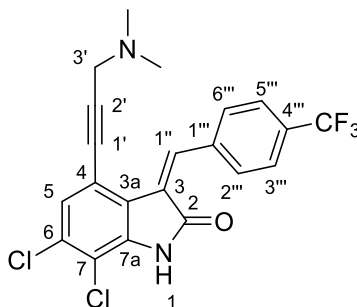
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 176.1 (C-3), 160.8 (C-2), 149.8 (C-4), 147.1 (C-7a), 144.7 (C-6), 114.8 (C-5), 106.0 (C-7), 105.4 (C-3a), 70.5 (NCH<sub>2</sub>O), 66.7 (C-1''), 56.9 (C-2'), 53.6 (C-1'), 45.7 (2'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.4 (4-NCH<sub>3</sub>), 18.0 (C-2''), -1.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 3311, 3209, 3096, 3069, 1614, 1549, 1447, 1405, 1287, 1202, 1119, 1088, 1036, 929, 824, 784

**MS (ESI):** *m/z* = 448 [M+H]<sup>+</sup>, 446 [M+H]<sup>+</sup>, 444 [M+H]<sup>+</sup>, 412

**HRMS (ESI):** *m/z* = 446.1427 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si<sup>+</sup> 446.1428

### (Z)-6,7-Dichlor-4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (111)



C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O

*M<sub>r</sub>* = 439.26

104 mg (0.237 mmol) (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (**41**) werden zusammen mit 5 mg (15 μmol, 0.06 eq.) Allylpalladiumchlorid Dimer, 14 mg (15 μmol,

## EXPERIMENTELLER TEIL

0.10 eq.) Xantphos und 4 mg (0.02 mmol, 0.10 eq.) Kupfer(I)iodid in 0.8 mL 1,4-Dioxan und 0.2 mL Triethylamin suspendiert und bei 90 °C gerührt. Zu dieser Suspension werden in Abständen von fünf Minuten 10 µL-Aliquote einer Lösung aus 50 µL (0.46 mmol, 1.9 eq.) *N,N*-Dimethylpropargylamin in 0.1 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch eine weitere Stunde bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 20 mL Wasser hinzugesetzt und viermal mit jeweils 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Diethylether suspendiert und abfiltriert. Der olivgrüne Filtrerrückstand wird mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 23 % 24 mg olivgrüner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 203 – 204 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 11.43 (s, 1 H, NH), 8.65 (s, 1 H, 1''-H), 8.43 – 8.10 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.94 – 7.55 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.33 (s, 1 H, 5-H), 3.64 (s, 2 H, 3'-H), 2.27 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

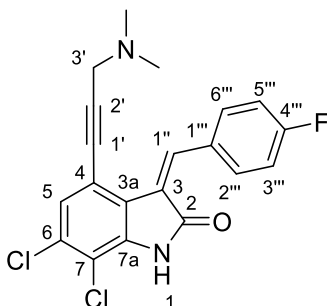
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) 166.3 (C-2), 141.0 (C-7a), 138.2 (C-1''), 137.1 (C-1'''), 132.2 (C-2''', C-6'''), 131.4 (C-6), 129.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 32.2, 31.7 Hz, C-4'''), 128.3 (C-3), 126.4 (C-5), 124.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4.0 Hz, C-3''', C-5'''), 124.0 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.6 (C-3a), 115.2 (C-4), 112.7 (C-7), 95.5 (C-2'), 81.0 (C-1'), 48.0 (C-3'), 44.0 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3160, 3126, 2945, 2828, 2777, 1709, 1597, 1572, 1464, 1416, 1331, 1232, 1179, 1104, 1069, 1028, 1018, 957, 835, 790, 674, 592

**MS:** *m/z* = 437, 439, 441, 306, 223

**HRMS (ESI):** *m/z* = 437.0441 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sup>-</sup> 437.0441

**(Z)-6,7-Dichlor-4-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-3-(4-fluorbenzyliden)indolin-2-on  
(114)**


 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ 
 $M_r = 389.25$ 

165 mg (0.427 mmol) (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(4-fluorbenzyliden)indolin-2-on (**39**) werden zusammen mit 8.8 mg (24  $\mu\text{mol}$ , 0.06 eq.) Allylpalladiumchlorid Dimer, 32 mg (55  $\mu\text{mol}$ , 0.13 eq.) Xantphos und 8 mg (0.04 mmol, 0.1 eq.) Kupferiodid in 2.2 mL 1,4-Dioxan und 0.3 mL Triethylamin suspendiert und bei 90 °C gerührt. Zu dieser Suspension werden alle fünf Minuten 20  $\mu\text{L}$  einer Lösung aus 110  $\mu\text{L}$  (1.02 mmol, 2.39 eq.) *N,N*-Dimethylpropargylamin in 0.22 mL 1,4-Dioxan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 20 mL Wasser hinzugesetzt und viermal mit jeweils 70 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wird mit Hilfe der Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Dichlormethan:Ethylacetat = 1:2,  $R_f = 0.1$ ). Die isolierten Fraktionen werden eingeeengt und mit *iso*-Hexan im Ultraschallbad suspendiert. Die Suspension wird filtriert und der Filtrückstand mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen.

**Ausbeute:** 56 %                      94 mg                      gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 204 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.39 (s, 1 H, NH), 8.64 (s, 1 H, 1''-H), 8.44 – 8.02 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.36 – 7.30 (m, 3 H, 5-H, 3'''-H, 5'''-H), 3.64 (s, 2 H, 3'-H), 2.28 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )

## EXPERIMENTELLER TEIL

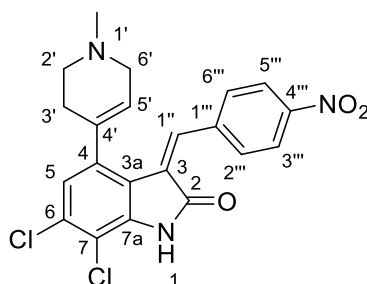
**$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.6 (C-2), 163.5 (d,  $^1J_{\text{C,F}} = 251.6$  Hz, C-4'''), 140.3 (C-7a), 139.5 (C-1''), 135.1 (d,  $^3J_{\text{C,F}} = 8.8$  Hz, C-2''', C-6'''), 130.5 (C-6), 129.9 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 3.1$  Hz, C-1'''), 126.3 (C-5), 125.7 (C-3), 123.1 (C-3a), 115.4 (d,  $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$  Hz, C-3''', C-5'''), 114.6 (C-4), 112.5 (C-7), 95.1 (C-2'), 81.1 (C-1'), 48.0 (C-3'), 44.0 (N(CH $_3$ ) $_2$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3125, 3034, 2943, 2864, 2823, 2776, 1707, 1599, 1567, 1506, 1462, 1421, 1355, 1312, 1230, 1180, 1162, 1121, 1026, 956, 918, 833, 789, 740, 660, 588, 571

**MS (ESI):**  $m/z$  = 387 [M-H] $^-$ , 355, 311, 255, 143

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 387.0480 berechnet für C $_{20}$ H $_{14}$ Cl $_2$ FN $_2$ O $^-$  387.0473

### (Z)-6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-(4-nitrobenzyliden)indolin-2-on (115)



C $_{21}$ H $_{17}$ Cl $_2$ N $_3$ O $_3$

$M_r$  = 430.29

23 mg (78  $\mu\text{mol}$ ) 6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (**55**) werden mit 18 mg (0.12 mmol, 1.5 eq.) 4-Nitrobenzaldehyd in 1.4 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.08 mL (8  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq.) einer 0.1 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	88 %	30 mg	ockerfarbener Feststoff
------------------	------	-------	----------------------------

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Schmelzpunkt/-bereich:** 205 – 207 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.35 (s, 1 H, NH), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.77 (s, 1 H, 1''-H), 6.96 (s, 1 H, 5-H), 5.87 (s, 1 H, 5'-H), 3.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 2 H, 6'-H), 2.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H, 2'-H), 2.38 – 2.33 (m, 2 H, 3'-H), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>)

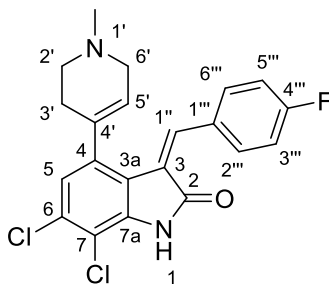
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.5 (C-2), 147.6 (C-4'''), 141.1 (C-7a), 139.8 (C-1'''), 138.3 (C-4), 137.5 (C-1''), 133.0 (C-4'), 132.4 (C-2'', C-6'''), 131.6 (C-6), 129.3 (C-3), 126.1 (C-5'), 123.3 (C-5), 123.1 (C-3'', C-5'''), 119.6 (C-3a), 111.4 (C-7), 54.0 (C-6'), 51.6 (C-2'), 45.4 (CH<sub>3</sub>), 28.8 (C-3')

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 3119, 2952, 1704, 1592, 1569, 1520, 1460, 1378, 1342, 1251, 1185, 1117, 1109, 852, 791, 734, 686, 565

**MS (ESI):** *m/z* = 428 [M-H]<sup>-</sup>, 430 [M-H]<sup>-</sup>, 432 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 428.0576 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> 428.0574

### (*Z*)-6,7-Dichlor-3-(4-fluorbenzyliden)-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (116)



C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O

*M<sub>r</sub>* = 403.28

60 mg (0.18 mmol) 6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (**55**) als Hydrochlorid werden mit 20 µL (0.19 mmol, 1.1 eq.) 4-Fluor-benzaldehyd in 1 mL absolutem

## EXPERIMENTELLER TEIL

Ethanol suspendiert und mit 0.8 mL (0.20 mmol, 1.1 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol und *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 28 %                      20 mg                      brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 204 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.29 (s, 1 H, NH), 8.33 – 8.21 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.75 (s, 1 H, 1''-H), 7.42 – 7.19 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 6.92 (s, 1 H, 5-H), 5.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, 5'-H), 3.05 (d, *J* = 3.3 Hz, 2 H, 6'-H), 2.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H, 2'-H), 2.33 (s, 5 H, 3'-H, NCH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.8 (C-2), 163.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 251.1 Hz, (C-4'''), 140.2 (C-7a), 139.9 (C-1''), 137.5 (C-4), 134.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8.8 Hz, C-2''', C-6'''), 133.3 (C-4'), 130.4 (C-6), 130.1 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3.1 Hz, C-1'''), 125.9 (C-5'), 125.8 (C-3), 123.1 (C-5), 120.2 (C-3a), 115.4 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-3''', C-5'''), 111.1 (C-7), 54.1 (C-6'), 51.7 (C-2'), 45.5 (-NCH<sub>3</sub>), 28.9 (C-3')

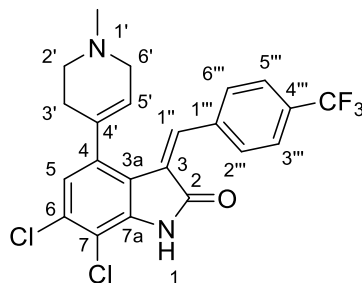
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3432, 2940, 2778, 1702, 1600, 1579, 1507, 1461, 1425, 1377, 1318, 1231, 1181, 1162, 1113, 1076, 1033, 951, 834, 792, 744, 653, 522

**MS (ESI):** *m/z* = 403 [M-H]<sup>-</sup>, 401 [M-H]<sup>-</sup>, 190

**HRMS (ESI):** *m/z* = 403.0778 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sup>+</sup> 403.0775



**(Z)-6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (117)**


 $C_{22}H_{17}Cl_2F_3N_2O$ 
 $M_r = 453.29$ 

54 mg (0.16 mmol) 6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (**55**) als Hydrochlorid werden mit 30  $\mu$ L (0.22 mmol, 1.4 eq.) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd in 1 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.71 mL (0.18 mmol, 1.1 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol und *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	53 %	39 mg	ockerfarbener Feststoff
------------------	------	-------	----------------------------

<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	214 – 215 °C
-------------------------------	--------------

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.31 (s, 1 H, NH), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.76 (s, 1 H, 1''-H), 6.95 (s, 1 H, 5-H), 5.89 – 5.84 (m, 1 H, 5'-H), 3.04 (q,  $J = 2.9$  Hz, 2 H, 6'-H), 2.59 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H, 2'-H), 2.35 (s, 2 H, 3'-H), 2.31 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.5 (C-2), 140.9 (C-7a), 138.6 (C-4), 138.1 (C-1''), 137.3 (C-1'''), 133.1 (C-4'), 132.2 (C-6), 131.9 (C-2''', C-6'''), 129.8 (q,  $^2J_{C,F} = 31.5$  Hz, C-4'''), 128.4 (C-3), 126.0 (C-5'), 125.0 (q,  $^3J_{C,F} = 3.9$  Hz, C-3''', C-5'''), 124.0 (d,  $^1J_{C,F} = 272.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123.2 (C-5), 119.7 (C-3a), 111.3 (C-7), 54.0 (C-6'), 51.6 (C-2'), 45.4 (NCH<sub>3</sub>), 28.8 (C-3')

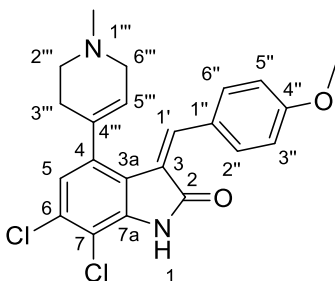
## EXPERIMENTELLER TEIL

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3440, 2943, 2785, 1707, 1618, 1596, 1462, 1415, 1379, 1324, 1166, 1123, 1068, 1018, 838, 747, 639, 598

**MS (ESI):**  $m/z$  = 455 [M-H]<sup>-</sup>, 453 [M-H]<sup>-</sup>, 451 [M-H]<sup>-</sup>, 317, 181

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 451.0597 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sup>-</sup> 451.0597

### (Z)-6,7-Dichlor-3-(4-methoxybenzyliden)-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (118)



C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 415.31

46 mg (0.14 mmol) 6,7-Dichlor-4-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolin-2-on (**55**) als Hydrochlorid werden mit 20 µL (0.17 mmol, 1.2 eq.) 4-Methoxy-benzaldehyd in 1 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.61 mL (0.15 mmol, 1.1 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 62 % 36 mg olivgrüner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 204 – 206 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.31 – 8.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.90 (s, 1 H, NH), 7.74 (s, 1 H, 1'-H), 7.00 – 6.92 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 6.89 (s, 1 H, 5-H), 5.89 – 5.84 (m, 1 H,



## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 64 % 70 mg ockerfarbener  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 229 – 232 °C

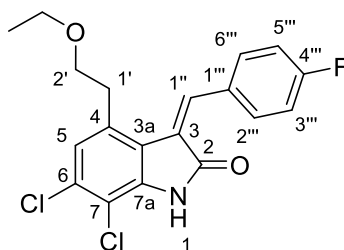
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.21 (s, 1 H, NH), 8.28 – 8.22 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 8.15 – 8.06 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.92 (s, 1 H, 1'-H), 7.16 (s, 1 H, 5-H), 3.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 2'-H), 3.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 1'-H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.5 (C-2), 147.3 (C-4'''), 141.3 (C-1'''), 140.6 (C-7a), 138.5 (C-1''), 136.0 (C-4), 132.1 (C-2''', C-6'''), 131.4 (C-6), 129.7 (C-3), 124.4 (C-5), 122.7 (C-3''', C-5'''), 121.0 (C-3a), 110.7 (C-7), 68.1 (C-2'), 65.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.5 (C-1'), 15.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3435, 3142, 2976, 2878, 1714, 1605, 1594, 1518, 1380, 1346, 1245, 1203, 1109, 975, 854, 754, 566

**MS (DEI):** *m/z* (%) = 410 [M]<sup>+</sup> (4), 409 (5), 408 [M]<sup>+</sup> (21), 407 [M]<sup>+</sup> (7), 406 [M]<sup>+</sup> (31), 362 (100), 351 (14), 349 (24), 334 (14), 333 (12), 302 (23), 300 (25), 272 (10), 266 (13), 214 (13), 201 (11)

**HRMS (DEI):** *m/z* = 406.0479 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> 406.0482

**(Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)-3-(4-fluorbenzyliden)indolin-2-on (120)** $C_{19}H_{16}Cl_2FNO_2$  $M_r = 380.24$ 

75 mg (0.27 mmol) 6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (**76**) werden zusammen mit 40  $\mu$ L (0.33 mmol, 1.4 eq.) 4-Fluorbenzaldehyd in 0.75 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.11 mL (27  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol und kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 48 % 50 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 169 – 172 °C

**$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.15 (s, 1 H, NH), 8.22 – 8.08 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.84 (s, 1 H, 1''-H), 7.34 – 7.22 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.13 (s, 1 H, 5-H), 3.70 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 2'-H), 3.46 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.15 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 1'-H), 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.8 (C-2), 163.0 (d,  $^1J_{C,F} = 249.9$  Hz, C-4'''), 140.7 (C-7a), 140.5 (C-1''), 135.0 (C-4), 134.4 (d,  $^3J_{C,F} = 8.8$  Hz, C-2''', C-6'''), 130.3 (C-6), 130.2 (d,  $^4J_{C,F} = 3.2$  Hz, C-1'''), 126.8 (d,  $^6J_{C,F} = 1.8$  Hz, C-3), 124.4 (C-5), 121.7 (C-3a), 114.9 (d,  $^2J_{C,F} = 21.6$  Hz, C-3''', C-5'''), 110.4 (C-7), 68.2 (C-2'), 65.5 ( $OCH_2CH_3$ ), 32.7 (C-1'), 15.1 ( $OCH_2CH_3$ )

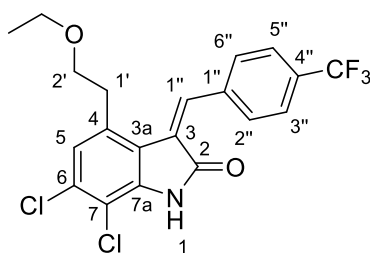
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3440, 1706, 1627, 1600, 1507, 1420, 1308, 1226, 1187, 1160, 1108, 834, 790, 584, 526

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 383  $[M]^+$  (9), 382  $[M]^+$  (10), 381  $[M]^+$  (47), 380  $[M]^+$  (16), 379  $[M]^+$  (75), 337 (61), 335 (100), 334 (21), 322 (58), 320 (45), 307 (30), 306 (17), 294 (12), 292 (17), 287 (26), 286 (25), 285 (47), 270 (17), 255 (14), 251 (10), 229 (20), 222 (31)

**HRMS (DEI):**  $m/z$  = 379.0528  $[M]^+$  berechnet für  $C_{19}H_{16}Cl_2FNO_2^{+}$  379.0537

### (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (121)



$C_{20}H_{16}Cl_2F_3NO_2$

$M_r = 430.25$

66 mg (0.24 mmol) 6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (**76**) werden zusammen mit 40  $\mu$ L (0.29 mmol, 1.2 eq.) 4-Trifluormethylbenzaldehyd in 0.8 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.10 mL (25  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 43 % 45 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 215 – 216 °C

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.14 (s, 1 H, NH), 8.02 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.87 (s, 1 H, 1''-H), 7.67 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.01 (s, 1 H, 5-H), 3.77 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2'-H), 3.54 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H,  $OCH_2H_3$ ), 3.15 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 1'-H), 1.22 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.4 (C-2), 140.6 (C-1''), 139.7 (C-7a),

## EXPERIMENTELLER TEIL

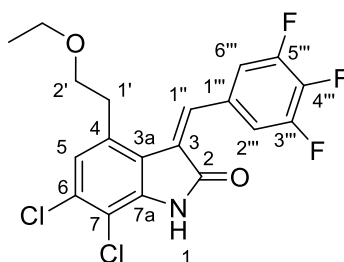
137.1 (C-1'''), 135.0 (C-4), 132.7 (C-6), 131.7 (d,  $^2J_{C,F} = 32.6$  Hz, C-4'''), 131.6 (C-2''', C-6'''), 129.1 (C-3), 125.4 (C-5), 125.1 (q,  $^3J_{C,F} = 3.8$  Hz, C-3''', C-5'''), 124.0 (q,  $^1J_{C,F} = 272.2$  Hz, CF<sub>3</sub>), 121.3 (C-7), 112.3 (C-3a), 69.2 (C-2'), 66.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.9 (C-1'), 15.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3432, 3132, 3038, 2980, 2869, 1711, 1616, 1597, 1569, 1475, 1420, 1328, 1243, 1172, 1111, 1069, 1017, 969, 905, 837, 746, 592, 509

**MS (DEI):** m/z (%) = 433 [M]<sup>+</sup> (6), 432 [M]<sup>+</sup> (9), 431 [M]<sup>+</sup> (30), 430 [M]<sup>+</sup> (14), 429 [M]<sup>+</sup> (44), 401 (8), 387 (65), 385 (100), 372 (28), 370 (18), 335 (14), 334 (10), 300 (14)

**HRMS (DEI):** m/z = 429.0493 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 429.0505

### (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)-3-(3,4,5-trifluorbenzyliden)indolin-2-on (122)



C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 416.22

89 mg (0.32 mmol) 6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (**76**) werden mit 71 mg (0.44 mmol, 1.4 eq.) 3,4,5-Trifluorbenzaldehyd in 0.8 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.13 mL (33 µmol, 0.1 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol und kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 29 % 25 mg gelbes Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 206 – 208 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.24 (s, 1 H, NH), 8.07 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.72 (s, 1 H, 1''-H), 7.14 (s, 1 H, 5-H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 2'-H), 3.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, 1'-H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

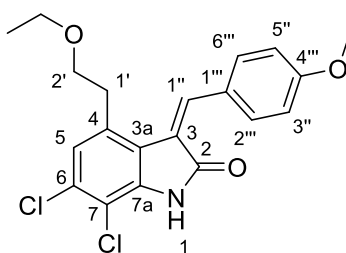
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.6 (C-2), 149.4 (ddd, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 245.5, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 9.9, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3.9 Hz, C-3''', C-5'''), 140.9 (C-7a), 139.4 (dt, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 253.7, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 15.8 Hz, C-4'''), 137.8 (C-1''), 135.7 (C-4), 131.1 (C-6), 130.3 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 9.1, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 5.0 Hz, C-1'''), 129.1 (C-3), 124.4 (C-5), 121.0 (C-3a), 116.4 – 116.0 (m, C-2'', C-6'''), 110.6 (C-7), 68.0 (C-2'), 65.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.5 (C-1'), 15.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3735, 3177, 3142, 3081, 3033, 2986, 2922, 1705, 1611, 1565, 1479, 1445, 1390, 1353, 1303, 1281, 1261, 1217, 1168, 1119, 1069, 1046, 1017, 1003, 967, 912, 855, 806, 758, 728, 686, 627, 588

**MS (ESI):** *m/z* = 414 [M-H]<sup>-</sup>, 416 [M-H]<sup>-</sup>, 223

**HRMS (ESI):** *m/z* = 414.0281 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für: C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub><sup>-</sup> 414.0281

### (*Z*)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)-3-(4-methoxybenzyliden)indolin-2-on (123)



C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

*M<sub>r</sub>* = 392.28

53 mg (0.19 mmol) 6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (**76**) werden zusammen mit 30 µL (0.23 mmol, 1.3 eq.) 4-Methoxybenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.10 mL (25 µmol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das



## EXPERIMENTELLER TEIL

Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 69 % 53 mg oranger Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 180 – 181 °C

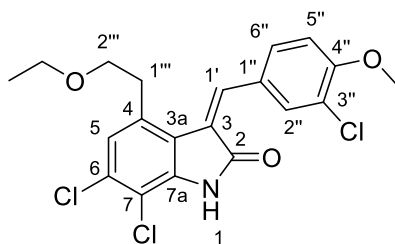
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.10 (s, 1 H, NH), 8.30 – 8.19 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.80 (s, 1 H, 1''-H), 7.11 (s, 1 H, 5-H), 7.06 – 6.95 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, 2'-H), 3.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.16 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 1'-H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 167.0 (C-2), 161.4 (C-4'''), 142.1 (C-1''), 139.9 (C-7a), 134.7 (C-2''', C-6'''), 134.2 (C-4), 129.5 (C-6), 126.5 (C-1'''), 124.5 (C-3), 124.3 (C-5), 122.2 (C-3a), 113.6 (C-3''', C-5'''), 110.3 (C-7), 68.3 (C-2'), 65.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.8 (C-1'), 15.1 (OCH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3448, 3119, 3098, 3002, 2974, 2857, 1695, 1608, 1577, 1556, 1509, 1429, 1381, 1309, 1262, 1180, 1111, 1126, 1085, 1028, 964, 906, 826, 788, 739, 662, 519

**MS (DEI):** *m/z* (%) = 393 [M]<sup>+</sup> (66), 392 [M]<sup>+</sup> (23), 391 [M]<sup>+</sup> (100), 334 (18), 332 (25), 299 (14), 298 (13), 297 (37), 285 (12), 283 (20), 268 (18), 227 (17), 226 (12), 165 (67), 121 (44)

**HRMS (DEI):** *m/z* = 391.0745 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> 391.0737

**(Z)-6,7-Dichlor-3-(3-chlor-4-methoxybenzyliden)-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (124)** $C_{20}H_{18}Cl_3NO_3$  $M_r = 426.72$ 

67 mg (0.24 mmol) 6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyethyl)indolin-2-on (**76**) werden zusammen mit 54 mg (0.32 mmol, 1.3 eq.) 3-Chlor-4-methoxybenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.10 mL (25  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet

**Ausbeute:** 84 % 87 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 223 – 224 °C

**$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.16 (s, 1 H, NH), 8.50 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H, 2''-H), 8.12 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1 H, 6''-H), 7.76 (s, 1 H, H-1'), 7.26 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H, 5''-H), 7.13 (s, 1 H, 5-H), 3.95 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 2'''-H), 3.46 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.17 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 1'''-H), 1.10 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 167.0 (C-2), 156.2, (C-4''), 140.4, (C-1'), 140.2 (C-7a), 134.72 (C-4), 133.5 (C-2''/6''), 133.4 (C-2''/6''), 129.99 (C-6), 127.2 (C-1''), 125.8 (C-3), 124.4 (C-5), 121.9 (C-3a), 120.4 (C-3''), 112.1 (C-5''), 110.4 (C-7), 68.2 (C-2'''), 65.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 32.71 (C-1'''), 15.09 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

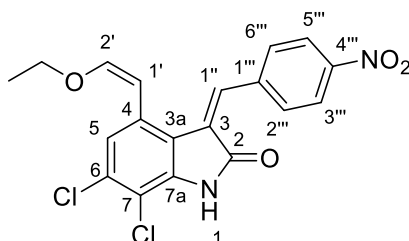
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3164, 3123, 3034, 2976, 2887, 2856, 1696, 1638, 1603, 1577, 1505, 1418, 1371, 1292, 1269, 1251, 1197, 1163, 1111, 1069, 967, 931, 851, 821, 739, 657, 603

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 429  $[M]^+$  (22), 427  $[M]^+$  (66), 426 (16), 425  $[M]^+$  (67), 383 (9), 381 (11), 368 (16), 366 (15), 346 (10), 333 (31), 332 (27), 331 (43), 31 (100)

**HRMS (DEI):**  $m/z$  = 425.0359  $[M]^+$  berechnet für  $C_{20}H_{18}Cl_3NO_3^{+}$  425.0347

### 6,7-Dichlor-4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-3-[(Z)-4-nitrobenzyliden]indolin-2-on (125)



$C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_4$

$M_r = 405.23$

71 mg (0.26 mmol) (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**) werden zusammen mit 49 mg (0.32 mmol, 1.2 eq.) 4-Nitrobenzaldehyd in 0.75 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.10 mL (25  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 64 % 68 mg orange-roter Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 264 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.19 (s, 1 H, NH), 8.31 – 8.21 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 8.18 – 8.04 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.94 (s, 1 H, 1'-H), 7.55 (s, 1 H, 5-H), 6.67 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.69 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 1'-H), 4.06 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.25 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.4 (C-2), 151.0 (C-2'), 147.3 (C-4'''),

## EXPERIMENTELLER TEIL

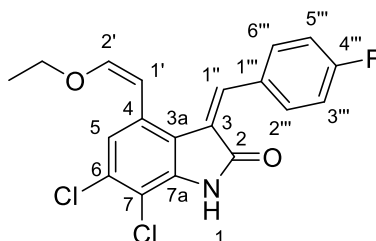
141.1 (C-7a), 140.6 (C-1'''), 138.3 (C-1''), 132.1 (C-2'', C-6'''), 131.4 (C-4), 131.0 (C-6), 130.1 (C-3), 123.4 (C-5), 122.7 (C-3'', C-5'''), 118.9 (C-3a), 109.4 (C-7), 99.4 (C-1'), 69.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3164, 3131, 3050, 2986, 1710, 1645, 1591, 1561, 1510, 1469, 1341, 1309, 1243, 1194, 1109, 973, 746, 687, 578

**MS (DEI):** m/z (%) = 408 [M]<sup>+</sup> (12), 407 [M]<sup>+</sup> (14), 406 (67), 405 [M]<sup>+</sup> (22), 404 [M]<sup>+</sup> (100), 350 (22), 349 (31), 348 (36), 347 (41), 331 (50), 324 (11), 301 (66), 277 (13), 201 (23)

**HRMS (DEI):** m/z = 404.0311 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> 404.0325

### 6,7-Dichlor-4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-3-[(Z)-4-fluorbenzyliden]indolin-2-on (126)



C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 378.22

69 mg (0.25 mmol) (Z)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**) werden zusammen mit 30  $\mu$ L (0.30 mmol, 1.1 eq.) 4-Fluormethylbenzaldehyd in 0.75 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.10 mL (25  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 46 % 44 mg ockerfarbener Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 235 – 237 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.12 (s, 1 H, NH), 8.21 – 8.09 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.88 (s, 1 H, 1'-H), 7.49 (s, 1 H, 5-H), 7.27 (t, *J* = 8.9 Hz, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 6.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 1'-H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

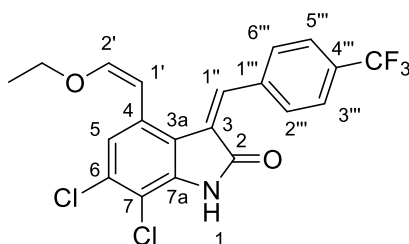
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.7 (C-2), 163.0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 249.7 Hz, C-4'''), 150.5 (C-2'), 140.5 (C-7a), 140.3 (C-1'''), 134.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8.7 Hz, C-2''', C-6'''), 130.5 (C-4), 130.3 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3.1 Hz, C-1'''), 129.9 (C-6), 127.1 (C-3), 123.4 (C-5), 119.8 (C-3a), 114.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz, C-3''', C-5'''), 109.2 (C-7), 99.7 (C-1'), 69.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3118, 1709, 1644, 1596, 1506, 1385, 1309, 1229, 1188, 1160, 1103, 1053, 971, 829, 739, 655

**MS (DEI):** *m/z* (%) = 382 [M]<sup>+</sup> (3), 381 [M]<sup>+</sup> (12), 380 [M]<sup>+</sup> (14), 379 [M]<sup>+</sup> (67), 378 [M]<sup>+</sup> (22), 377 [M]<sup>+</sup> (100), 351 (15), 349 (24), 348 (37), 334 (27), 332 (28), 322 (51), 319 (15), 318 (16), 305 (13), 297 (20), 285 (61), 284 (43)

**HRMS (DEI):** *m/z* = 377.0368 [M]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>2</sub><sup>+</sup> 377.0380

### 6,7-Dichlor-4-[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]-3-[(*Z*)-4-(trifluormethyl)benzyliden]indolin-2-on (127)



C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

*M<sub>r</sub>* = 428.23

81 mg (0.30 mmol) (*Z*)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**) werden zusammen mit 50  $\mu$ L (0.37 mmol, 1.2 eq.) 4-Fluormethylbenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.12 mL (30  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 47 %                      60 mg                      braungelber  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 231 – 232 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = δ 11.16 (s, 1 H, NH), 8.21 – 8.06 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.93 (s, 1 H, 1''-H), 7.86 – 7.74 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.53 (s, 1 H, 5-H), 6.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H, 1'-H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

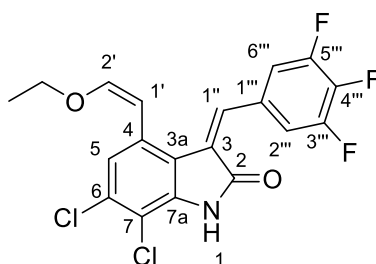
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.5 (C-2), 150.8 (C-2'), 140.8 (C-7a), 139.3 (C-1''), 137.9 (C-1'''), 131.7 (C-2''', C-6'''), 131.1 (C-4), 130.7 (C-6), 129.3 (C-3), 129.2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 31.7 Hz, C-4'''), 124.5 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3.7 Hz, 3''', 5'''), 124.1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 272.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.4 (C-5), 119.1 (C-3a), 109.4 (C-7), 99.5 (C-1'), 69.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3127, 3044, 1705, 1647, 1594, 1567, 1466, 1426, 1327, 1313, 1238, 1160, 1105, 1066, 1016, 975, 933, 868, 837, 800, 741, 675, 595

**MS (ESI):** *m/z* = 426 [M-H]<sup>-</sup>, 428 [M-H]<sup>-</sup>, 430 [M-H]<sup>-</sup>, 223

**HRMS (ESI):** *m/z* = 426.0280 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub><sup>-</sup> 426.0281

### 6,7-Dichlor-4-[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]-3-[(*Z*)-3,4,5-trifluorbenzyliden]indolin-2-on (128)



C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

*M<sub>r</sub>* = 414.21

75 mg (0.28 mmol) (*Z*)-6,7-Dichlor-4-(2-ethoxyvinyl)indolin-2-on (**73**) werden zusammen mit 55 mg (0.34 mmol, 1.2 eq.) 3,4,5-Trifluorbenzaldehyd in 0.75 mL absolutem Ethanol

## EXPERIMENTELLER TEIL

suspendiert und mit 0.11 mL (28  $\mu\text{mol}$ , 0.11 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol und kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 59 % 69 mg ockerfarbener  
Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 248 – 249 °C

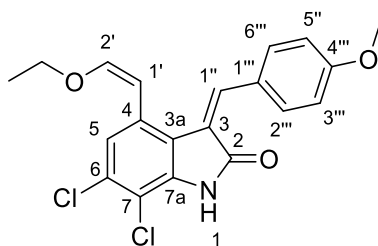
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.22 (s, 1 H, NH), 8.22 – 7.96 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.78 (s, 1 H, 1''-H), 7.52 (s, 1 H, 5-H), 6.65 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 2'-H), 5.64 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 1'-H), 4.05 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.6 (C-2), 150.9 (C-2'), 149.4 (ddd,  $^1J_{\text{C,F}} = 245.5$ ,  $^2J_{\text{C,F}} = 9.8$ ,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.0$  Hz, C-3''', C-5'''), 140.7 (C-7a), 139.3 (dt,  $^1J_{\text{C,F}} = 253.8$ ,  $^2J_{\text{C,F}} = 15.8$  Hz, C-4'''), 137.7 (d,  $^4J_{\text{C,F}} = 2.5$  Hz, C-1''), 131.1 (C-4), 130.7 (C-6), 130.4 (td,  $^3J_{\text{C,F}} = 9.1$ ,  $^4J_{\text{C,F}} = 5.0$  Hz, C-1'''), 129.3 (C-3), 123.5 (C-5), 119.0 (C-3a), 116.6 – 115.8 (m, C-2''', C-6'''), 109.4 (C-7), 99.4 (C-1'), 69.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3163, 3134, 2986, 1712, 1645, 1600, 1530, 1469, 1439, 1395, 1341, 1308, 1250, 1165, 1109, 1045, 972, 851, 764, 590

**MS (DEI):**  $m/z$  (%) = 417 [ $\text{M}^+$ ] (13), 416 [ $\text{M}^+$ ] (14), 415 [ $\text{M}^+$ ] (64), 414 [ $\text{M}^+$ ] (21), 413 [ $\text{M}^+$ ] (98), 384 (18), 370 (14), 369 (12), 368 (19), 359 (49), 358 (75), 357 (80), 356 (100), 343 (12), 340 (16), 336 (11), 330 (15), 328 (20), 323 (22), 321 (63), 286 (28), 258 (26), 240 (13), 230 (18)

**HRMS (DEI):**  $m/z = 413.0174$  [ $\text{M}^+$ ] berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_2^{++}$  413.0192

**6,7-Dichlor-4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]-3-[(Z)-4-methoxybenzyliden]indolin-2-on (129)** $C_{20}H_{17}Cl_2NO_3$  $M_r = 390.26$ .

81 mg (0.30 mmol) (Z)-6,7-dichlor-4-(2-ethoxyethyl)-indolin-2-on (**73**) werden zusammen mit 4  $\mu$ L (0.30 mmol, 1.1 eq.) 4-Methoxybenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.12 mL (30  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 60 %                      70 mg                      brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 233 – 235 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.07 (s, 1 H, NH), 8.25 – 8.18 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.85 (s, 1 H, 1''-H), 7.45 (s, 1 H, 5-H), 7.1 – 7.0 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 6.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.6 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, 1'-H), 4.02 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 167.0 (C-2), 161.3 (C-4'''), 150.1 (C-2'), 142.0 (C-1''), 139.7 (C-7a), 134.6 (C-2'', C-6'''), 129.9 (C-4), 129.1 (C-6), 126.5 (C-1'''), 124.8 (C-3), 123.3 (C-5), 120.4 (C-3a), 113.5 (C-3''', C-5'''), 109.1 (C-7), 99.9 (C-1'), 68.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 15.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3114, 3095, 2977, 2937, 2876, 2840, 1689, 1648, 1604, 1577, 1507, 1469, 1429, 1379, 1357, 1308, 1281, 1258, 1234, 1172, 1106, 1064, 1025, 970, 913, 824, 789, 737, 662, 576

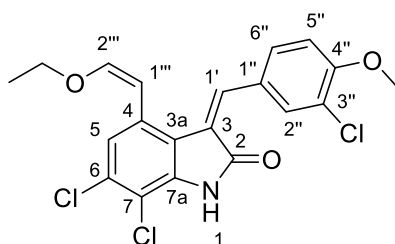


## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (ESI):**  $m/z = 388 [M-H]^-$ , 390  $[M-H]^-$ , 392  $[M-H]^-$ , 344, 223, 138

**HRMS (ESI):**  $m/z = 388.0513 [M-H]^-$  berechnet für  $C_{20}H_{16}Cl_2NO_3^-$  388.0513

### 6,7-Dichlor-3-[(Z)-3-chlor-4-methoxybenzyliden]-4-[(Z)-2-ethoxyvinyl]indolin-2-on (130)



$C_{20}H_{16}Cl_3NO_3$

$M_r = 424.70$

52 mg (0.19 mmol) (Z)-6,7-dichlor-4-(2-ethoxyethyl)-indolin-2-on (**73**) werden mit 37 mg (0.22 mmol, 1.2 eq.) 3-Chlor-4-methoxybenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 80  $\mu$ L (20  $\mu$ mol, 0.11 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 65 %      52 mg      ockerfarbenes  
Pulver

**Schmelzpunkt/-bereich:** 262 – 264 °C

**$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  11.12 (s, 1 H, NH), 8.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 2''-H), 8.11 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1 H, 6''-H), 7.81 (s, 1 H, 1'-H), 7.47 (s, 1 H, 5-H), 7.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 5''-H), 6.65 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 2'''-H), 5.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 1'''-H), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.94 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ )

**$^{13}C$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 167.0 (C-2), 156.2 (C-4''), 150.4 (C-2'''), 140.3 (C-1'), 140.0 (C-7a), 133.4 (C-2''/6''), 130.3 (C-4), 129.6 (C-6), 127.2 (C-1''), 126.1 (C-3),

## EXPERIMENTELLER TEIL

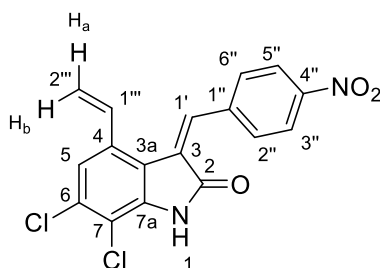
123.4 (C-5), 120.4 (C-3''), 120.0 (C-3a), 112.0 (C-5''), 109.2 (C-7), 99.7 (C-1'''), 69.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 15.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

IR:  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3157, 3124, 3019, 2977, 1696, 1646, 1603, 1578, 1504, 1420, 1290, 1268, 1188, 1104, 1066, 1022, 858, 816, 661

MS (ESI): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>, 424 [M-H]<sup>-</sup>, 426 [M-H]<sup>-</sup>, 223

HRMS (ESI): m/z = 422.01222 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 422.0123

### (Z)-6,7-Dichlor-3-(4-nitrobenzyliden)-4-vinylindolin-2-on (131)



C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 361.18

75 mg (0.33 mmol) 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (**77**) werden mit 61 mg (0.40 mmol, 1.2 eq.) 4-Nitrobenzaldehyd in 1 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.13 mL (33  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol und anschließend mit kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	73 %	87 mg	ockerfarbener Feststoff
<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	327 °C Zersetzung		

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.30 (s, 1 H, NH), 8.30 – 8.19 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 8.20 – 8.07 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.85 (s, 1 H, 1'-H), 7.32 (s, 1 H, 5-H), 7.29 (dd, *J* = 17.1, 11.0 Hz, 1 H, 1'''-H), 5.94 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>b</sub>), 5.60 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>a</sub>)

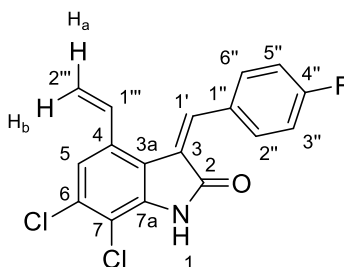
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.4 (C-2), 147.5 (C-4''), 141.2 (C-7a), 140.3 (C-1''), 139.3 (C-1'), 134.3 (C-4), 132.7 (C-1'''), 132.3 (C-2'', C-6''), 132.0 (C-6), 129.7 (C-3), 122.7 (C-3'', C-5''), 121.3 (C-5), 120.9 (C-2'''), 119.7 (C-3a), 111.6 (C-7)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3136, 2929, 1715, 1595, 1566, 1515, 1468, 1396, 1345, 1273, 1244, 1192, 1165, 1107, 1072, 974, 926, 850, 823, 755, 736, 689, 568

**MS (ESI):** *m/z* = 361 [M-H]<sup>-</sup>, 359 [M-H]<sup>-</sup>, 355 [M-H]<sup>-</sup>, 255, 213, 166

**HRMS (ESI):** *m/z* = 358.9999 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> 358.9996

### (*Z*)-6,7-Dichlor-3-(4-fluorbenzyliden)-4-vinylindolin-2-on (132)



C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>FNO

*M<sub>r</sub>* = 334.17

77 mg (0.34 mmol) 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (**77**) werden zusammen mit 40 µL (0.37 mmol, 1.1 eq.) 4-Fluorbenzaldehyd in 1.5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.13 mL (33 µmol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 51 % 57 mg ockerfarbener Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 230 – 232 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.25 (s, 1 H, NH), 8.33 – 8.03 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.76 (s, 1 H, 1'-H), 7.39 – 7.22 (m, 4 H, 5-H, 3''-H, 5''-H, 1'''-H), 5.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>b</sub>), 5.59 (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>a</sub>)

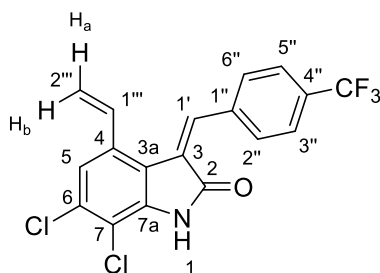
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 166.6 (C-2), 163.1 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 250.1 Hz, C-4'), 141.5 (C-1'), 140.3 (C-7a), 134.6 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8.7 Hz, C-2'', C-6''), 133.5 (C-4), 133.0 (C-1'''), 130.8 (C-6), 130.1 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3.3 Hz, C-1''), 126.7 (C-3a, C-3), 121.3 (C-5), 120.4 (C-2'''), 114.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21.7 Hz, C-3'', C-5''), 111.3 (C-7)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3127, 2980, 2890, 1712, 1600, 1565, 1508, 1469, 1396, 1303, 1232, 1187, 1160, 1076, 971, 852, 826, 791, 743, 649, 571

**MS (ESI):** *m/z* = 334 [M-H]<sup>-</sup>, 332 [M-H]<sup>-</sup>, 330 [M-H]<sup>-</sup>, 283

**HRMS (ESI):** *m/z* = 332.0054 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sup>-</sup> 332.0051

### (*Z*)-6,7-Dichlor-3-[4-(trifluormethyl)benzyliden]-4-vinylindolin-2-on (133)



C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO

*M<sub>r</sub>* = 384.18

63 mg (0.28 mmol) 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (**77**) werden zusammen mit 50  $\mu$ L (0.37 mmol, 1.3 eq.) 4-Trifluormethylbenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.11 mL (28  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch

## EXPERIMENTELLER TEIL

wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol und kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 17 % 18 mg brauner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 228 – 234 °C

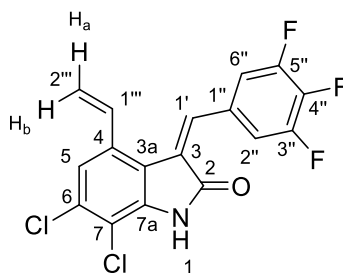
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 11.27 (s, 1 H, NH), 8.18 – 8.10 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.83 (s, 1 H, 1'-H), 7.80 – 7.76 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.30 (s, 1 H, 5-H), 7.28 (dd,  $J$  = 17.0, 10.9 Hz, 1 H, 1'''-H), 5.92 (dd,  $J$  = 17.1, 1.1 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>b</sub>), 5.59 (dd,  $J$  = 10.9, 1.1 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>a</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 166.4 (C-2), 141.0 (C-7a), 140.3 (C-1'), 137.6 (C-1''), 134.0 (C-4), 132.7 (C-1'''), 131.8 (C-2'', C-6''), 131.6 (C-6), 129.5 (q,  $^1J_{C,F}$  = 31.6 Hz, C-4''), 129.0 (C-3), 124.5 (q,  $^1J_{C,F}$  = 3.8 Hz, C-3'', C-5''), 124.1 (q,  $^1J_{C,F}$  = 272.3 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.3 (C-5), 120.8 (C-2'''), 119.9 (C-3a), 111.5 (C-7)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3136, 3045, 1712, 1600, 1567, 1540, 1491, 1423, 1398, 1353, 1326, 1230, 1176, 1113, 1069, 1017, 841, 794, 600, 576

**MS (ESI):**  $m/z$  = 382 [M-H]<sup>-</sup>, 384 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 382.0018 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für: C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>NO<sup>-</sup> 382.0019

**(Z)-6,7-Dichlor-3-(3,4,5-trifluorbenzyliden)-4-vinylindolin-2-on (134)** $C_{17}H_8Cl_2F_3NO$  $M_r = 370.15$ 

78 mg (0.34 mmol) 4-Vinyl-6,7-dichlorindolin-2-on (**77**) werden mit 73 mg (0.46 mmol, 1.4 eq.) 3,4,5-Trifluorbenzaldehyd in 1.4 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.14 mL (35  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit kaltem Ethanol und kaltem *iso*-Hexan gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 52 % 68 mg gelbgrüner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 235 – 238 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.34 (s, 1 H, NH), 8.20 – 8.07 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.67 (s, 1 H, 1'-H), 7.3 (s, 1 H, 5-H), 7.25 (dd,  $J$  = 17.2, 10.9 Hz, 1 H, 1'''-H), 5.92 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>b</sub>), 5.60 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>a</sub>)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 166.5 (C-2), 149.4 (ddd,  $^1J_{C,F}$  = 245.5,  $^2J_{C,F}$  = 9.6,  $^3J_{C,F}$  = 3.6 Hz, C-3'', C-5''), 141.6 (d,  $^1J_{C,F}$  = 274.8 Hz, C-4''), 140.8 (C-7a), 138.6 (C-1'), 134.0 (C-4), 132.6 (C-1'''), 131.7 (C-6), 130.2 (dd,  $^2J_{C,F}$  = 9.4,  $^3J_{C,F}$  = 6.1 Hz, C-1''), 129.0 (C-3), 121.4 (C-5), 120.9 (C-2'''), 119.8 (C-3a), 116.4 (dd,  $^2J_{C,F}$  = 17.6 Hz,  $^3J_{C,F}$  = 4.7 Hz, C-2'', C-6''), 111.5 (C-7)

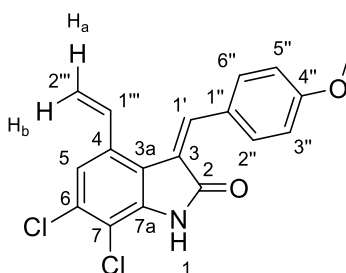
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) = 3134, 3045, 1711, 1596, 1563, 1531, 1470, 1442, 1397, 1341, 1309, 1252, 1167, 1077, 1053, 969, 938, 903, 855, 741, 687, 584

## EXPERIMENTELLER TEIL

**MS (ESI):**  $m/z = 370 [M-H]^-$ , 368  $[M-H]^-$ , 223, 138

**HRMS (ESI):**  $m/z = 367.9863 [M-H]^-$  berechnet für  $C_{17}H_7Cl_2F_3NO^-$  367.9862

### (Z)-6,7-Dichlor-3-(4-methoxybenzyliden)-4-vinylindolin-2-on (135)



$C_{18}H_{13}Cl_2NO_2$

$M_r = 346.21$

76 mg (0.33 mmol) 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (**77**) werden zusammen mit 50  $\mu$ L (0.30 mmol, 1.2 eq.) 4-Methoxybenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.13 mL (33  $\mu$ mol, 0.10 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	72 %	83 mg	braungelber Feststoff
------------------	------	-------	--------------------------

<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	231 – 235 °C
-------------------------------	--------------

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 11.23$  (s, 1 H, NH), 8.30 – 8.17 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.70 (s, 1 H, 1'-H), 7.25 (dd,  $J = 17.2, 11.0$  Hz, 1 H, 1'''-H), 7.22 (s, 1 H, 5-H), 7.05 – 7.00 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 5.86 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1 H, 2'''-H<sub>b</sub>), 5.58 (dd,  $J = 10.9, 1.2$  Hz, 1 H, 2'''-H<sub>a</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>)

**$^{13}C$ -NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.9 (C-2), 161.6 (C-4''), 142.9 (C-1'),

## EXPERIMENTELLER TEIL

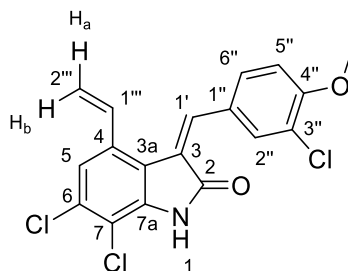
139.7 (C-7a), 134.8 (C-2'', C-6''), 133.3 (C-1'''), 133.0 (C-4), 130.0 (C-6), 126.4 (C-1''), 124.4 (C-3), 121.2 (C-5), 121.1 (C-3a), 120.1 (C-2'''), 113.5 (C-3'', C-5''), 111.1 (C-7), 55.5 (OCH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3105, 2837, 1712, 1603, 1586, 1565, 1510, 1466, 1422, 1308, 1263, 1230, 1173, 1073, 1036, 972, 903, 825, 789, 647

**MS (ESI):** m/z = 344 [M-H]<sup>-</sup>, 346 [M-H]<sup>-</sup>, 348 [M-H]<sup>-</sup>, 336, 223, 138

**HRMS (ESI):** m/z = 344.0250 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub><sup>-</sup> 344.0251

### (Z)-6,7-Dichlor-3-(3-chlor-4-methoxybenzyliden)-4-vinylindolin-2-on (136)



C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 380.65

63 mg (0.28 mmol) 6,7-Dichlor-4-vinylindolin-2-on (**77**) werden mit 59 mg (0.350  $\mu$ mol, 1.25 eq.) 3-Chlor-4-methoxybenzaldehyd in 0.7 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.11 mL (28  $\mu$ mol, 0.1 eq.) einer 0.25 M ethanolischen Piperidinlösung versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	42 %	44 mg	dunkelbrauner Feststoff
------------------	------	-------	----------------------------

<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	241 – 244 °C
-------------------------------	--------------



## EXPERIMENTELLER TEIL

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  = 11.24 (s, 1 H, NH), 8.52 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H, 2''-H), 8.15 (dd,  $J$  = 8.9, 2.2 Hz, 1 H, 6''-H), 7.68 (s, 1 H, 1'-H), 7.32 – 7.15 (m, 3 H, 5-H, 1'''-H, 5''-H), 5.87 (dd,  $J$  = 17.1, 1.3 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>a</sub>), 5.59 (dd,  $J$  = 10.9, 1.3 Hz, 1 H, 2'''-H<sub>b</sub>), 3.95 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ )

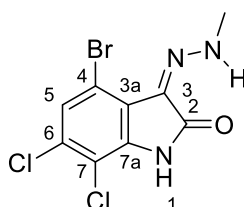
**$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.9 (C-2), 156.4 (C-4''), 141.2 (C-1'), 140.0 (C-7a), 133.6 (C-2''), 133.5 (C-6''), 133.3 (C-4), 133.1 (C-1'''), 130.5 (C-6), 127.1 (C-1''), 125.7 (C-3), 121.3 (C-5), 120.7 (C-3''), 120.4 (C-3a), 120.4 (C-2'''), 112.0 (C-5''), 111.2 (C-7), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3161, 2943, 2841, 1713, 1602, 1504, 1464, 1441, 1287, 1267, 1188, 1164, 1067, 1022, 908, 808, 745, 695, 598

**MS (ESI):**  $m/z$  = 378  $[\text{M-H}]^-$ , 380  $[\text{M-H}]^-$ , 382  $[\text{M-H}]^-$ , 223

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 377.9861  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{NO}_2^-$  377.9861

### (Z)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(2-methylhydrazono)indolin-2-on (142)



$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}$

$M_r = 322.97$

120 mg (0.407 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden in 4 mL Eisessig suspendiert. Anschließend werden 220  $\mu\text{L}$  (4.07 mmol, 10.2 eq.) *N*-Methylhydrazin zugetropft. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag filtriert, mit kalter 2 M Essigsäure und Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:**

54 %

70 mg

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Schmelzpunkt/-bereich:** 255 – 257

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.52 (s, 1 H, NH), 11.49 (q,  $J$  = 4.0 Hz, 1 H,  $\text{NHCH}_3$ ), 7.43 (s, 1 H, 5-H), 3.37 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ )

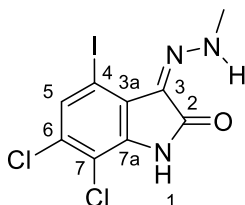
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 162.6 (C-2), 137.2 (C-7a), 127.9 (C-6), 125.6 (C-5), 121.8 (C-3), 120.5 (C-3a), 112.2 (C-7), 109.7 (C-4), 39.5 ( $\text{CH}_3$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3422, 3143, 3104, 3000, 2809, 1678, 1606, 1550, 1417, 1243, 1161, 962, 782, 656

**MS (ESI):**  $m/z$  = 324  $[\text{M-H}]^-$ , 322  $[\text{M-H}]^-$ , 320  $[\text{M-H}]^-$

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 319.9000  $[\text{M-H}]^-$  berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}^-$  319.8999

### (Z)-6,7-Dichlor-4-iod-3-(2-methylhydrazono)indolin-2-on (143)



$\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}$

$M_r = 369.97$

171 mg (0.501 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**) werden in 4 mL Eisessig suspendiert. Anschließend werden 270  $\mu\text{L}$  (5.01 mmol, 10.1 eq.) *N*-Methylhydrazin zugetropft. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag filtriert, mit kalter 2 M Essigsäure und Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 45 % 85 mg

**Schmelzpunkt/-bereich:** 222 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.43 (q, *J* = 3.9 Hz, 1 H, NHCH<sub>3</sub>), 11.38 (s, 1 H, NH), 7.62 (s, 1 H, 5-H), 3.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>)

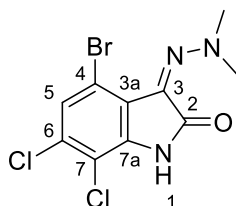
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 162.8 (C-2), 136.8 (C-7a), 131.8 (C-5), 128.0 (C-6), 123.4 (C-3a), 122.0 (C-3), 112.8 (C-7), 80.7 (C-4), 39.5 (CH<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 3147, 3000, 2927, 1741, 1664, 1597, 1543, 1416, 1304, 1233, 1166, 1150, 955, 832, 781, 674, 654, 545, 527, 496

**MS (ESI):** *m/z* = 370 [M-H]<sup>-</sup>, 368 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 367.8858 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sup>-</sup> 367.8860

### (*Z*)-4-Brom-6,7-dichlor-3-(2,2-dimethylhydrazono)indolin-2-on (144)



C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

M<sub>r</sub> = 337.00

119 mg (0.404 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden zusammen mit 46 µL (0.60 mmol, 1.5 eq.) *N,N*-Dimethylhydrazin in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.5 mL Eisessig versetzt. Das Gemisch wird 22 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	40 %	54 mg	ockerfarbener Feststoff
<b>Schmelzpunkt/-bereich:</b>	243 – 246 °C		

## EXPERIMENTELLER TEIL

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.24 (s, 1 H, NH), 7.37 (s, 1 H, 5-H), 3.59 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2$ )

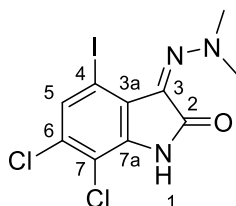
**$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 157.3 (C-2), 137.8 (C-7a), 127.4 (C-6), 125.5 (C-5), 122.3 (C-3a), 119.6 (C-3), 111.3 (C-7), 110.1 (C-4), 49.8 ( $(\text{CH}_3)_2$ )

**IR:**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3445, 3143, 3091, 3007, 2963, 1745, 1681, 1603, 1525, 1458, 1418, 1351, 1305, 1252, 1214, 1155, 1100, 964, 836, 791, 763, 551

**MS (ESI):**  $m/z$  = 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 336  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 335.9300  $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}^+$  335.9301

### (*Z*)-4-Iod-6,7-dichlor-3-(2,2-dimethylhydrazono)indolin-2-on (145)



$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}$

$M_r = 384.00$

152 mg (0.443 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**) werden zusammen mit 50  $\mu\text{L}$  (0.66 mmol, 1.5 eq.) *N,N*-Dimethylhydrazin in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.5 mL Eisessig versetzt. Das Gemisch wird 22 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 38 % 57 mg olivgrüner Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 231 – 234 °C

## EXPERIMENTELLER TEIL

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.13 (s, 1 H, NH), 7.58 (s, 1 H, 5-H), 3.60 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

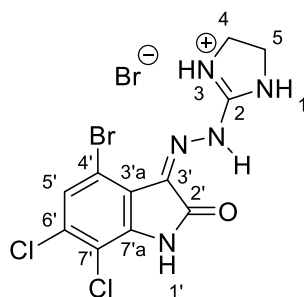
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO):** δ (ppm) = 157.7 (C-2), 137.3 (C-7a), 131.8 (C-5), 127.6 (C-6), 124.6 (C-3a), 119.4 (C-3), 112.0 (C-7), 81.6 (C-4), 49.6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3422, 3136, 3090, 3009, 2823, 1677, 1602, 1546, 1409, 1302, 1245, 1152, 1099, 960, 845, 769, 564, 542

**MS (ESI):** 384 [M+H]<sup>+</sup>, 382 [M+H]<sup>+</sup>, 380 [M+H]<sup>+</sup>, 378 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI):** m/z = 375.9363 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> 375.9362

### (*Z*)-2-[2-(4-Brom-6,7-dichlor-2-oxoindolin-3-yliden)hydrazinyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazoliumbromid (146)



C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O

M<sub>r</sub> = 457.93

138 mg (0.469 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden zusammen mit 217 mg (1.20 mmol, 2.56 eq.) 2-Hydrazono-2-imidazolinhydrobromid in 4 mL Eisessig suspendiert. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kalter 2 M Essigsäure und Methanol gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 89 % 160 mg gelber Feststoff

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Schmelzpunkt/-bereich:** 390 °C  
Zersetzung

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 13.09 (s, 1 H, 3'-NNH), 12.08 (s, 1 H, 1'-NH), 8.65 (s, 2 H, 1-H, 3-H), 7.65 (s, 1 H, 5'-H), 3.85 (s, 4 H, 5-H, 4-H)

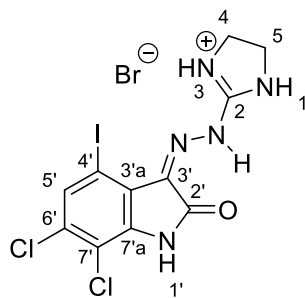
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 161.7 (C-2'), 158.1 (C-2), 143.0 (C-7'a), 137.1 (C-3'), 134.3 (C-6'), 126.9 (C-5'), 118.3 (C-3'a), 114.8 (C-4'), 113.4 (C-7'), 43.5 (C-4, C-5)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3378, 3046, 2967, 2900, 1712, 1647, 1609, 1582, 1294, 1151, 1074, 1028, 963, 786, 703, 667, 558, 537

**MS (ESI):** *m/z* = 382 [M+H]<sup>+</sup>, 380 [M+H]<sup>+</sup>, 378 [M+H]<sup>+</sup>, 376 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 375.9363 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sup>+</sup> 375.9362

### (*Z*)-2-[2-(4-Iod-6,7-dichlor-2-oxoindolin-3-yliden)hydrazinyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazolium bromid (147)



C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>IN<sub>5</sub>O

*M<sub>r</sub>* = 504.94

161 mg (0.471 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**) werden zusammen mit 451 mg (2.49 mmol, 5.29 eq.) 2-Hydrazono-2-imidazolinhydrobromid in 4 mL Eisessig suspendiert. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kalter 2 M Essigsäure und Methanol gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 86 % 172 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 340 °C  
Zersetzung

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 13.12 (s, 1 H, 3'-NNH), 11.91 (s, 1 H, 1'-NH), 8.41 (s, 2 H, 1-H, 3-H), 7.80 (s, 1 H, 5'-H), 3.87 (s, 4 H, 5-H, 4-H)

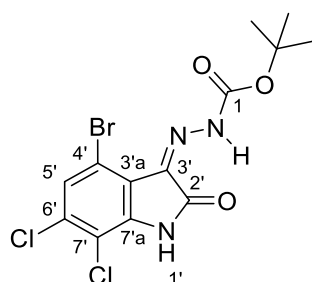
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 161.6 (C-2'), 158.9 (C-2), 142.8 (C-7'a), 137.1 (C-3'), 133.9 (C-6'), 132.8 (C-5'), 121.1 (C-3'a), 114.0 (C-7'), 86.3 (C-4'), 43.5 (C-4, C-5)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3364, 3172, 3124, 2967, 2906, 2807, 1709, 1651, 1619, 1606, 1581, 1294, 1160, 1073, 957, 847, 731, 707, 661, 555

**MS (ESI):** *m/z* = 446 [M<sup>+</sup>Na]<sup>+</sup>, 428 [M+H]<sup>+</sup>, 426 [M+H]<sup>+</sup>, 424 [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 423.9223 [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>5</sub>O<sup>+</sup> 423.9223

### (*Z*)-*tert*-Butyl-2-(6,7-dichlor-4-brom-2-oxoindolin-3-ylidenhydrazin-1-carboxylat (148)



C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

*M<sub>r</sub>* = 409.06

109 mg (0.369 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden zusammen mit 512 mg (3.69 mmol, 10.5 eq.) *tert*-Butylcarbazat in 4 mL Eisessig suspendiert. Das Gemisch wird 18 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kalter 2 M Essigsäure und Wasser gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 49 % 73 mg hellgelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 270 °C  
Zersetzung

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 12.41 (s, 1 H, 1-NH), 12.04 (s, 1 H, 1'-NH), 7.63 (s, 1 H, 5-H), 1.51 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

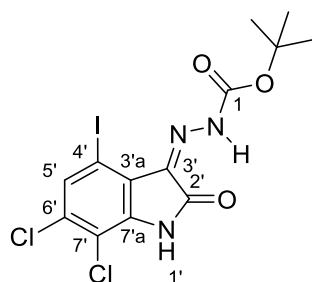
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 162.7 (C-2'), 150.9 (C-1), 141.8 (C-7'a), 133.3 (C-3'), 132.9 (C-6'), 127.0 (C-5'), 119.0 (C-3'a), 113.4 (C-7'/C-4'), 113.3 (C-4'/C-7'), 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3440, 3246, 2978, 1771, 1735, 1715, 1696, 1608, 1497, 1314, 1130, 965, 845, 762, 669, 559, 456

**MS (ESI):** *m/z* = 410 [M-H]<sup>-</sup>, 408 [M-H]<sup>-</sup>, 406 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 405.9363 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> 405.9366

### (*Z*)-*tert*-Butyl-2-(6,7-dichlor-4-iod-2-oxoindolin-3-ylidenhydrazin-1-carboxylat (149)



C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 456.06

402 mg (1.17 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**) werden zusammen mit 1.59 g (12.0 mmol, 10.2 eq.) *tert*-Butylcarbazat in 4 mL Eisessig suspendiert. Das Gemisch wird 22 Stunden lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit kalter 2 M Essigsäure und Wasser gewaschen und getrocknet.



## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 82 % 440 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 261 – 268 °C  
Zersetzung

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 12.38 (s, 1 H, 1-NH), 11.88 (s, 1 H, 1'-NH), 7.74 (s, 1 H, 5'-H), 1.52 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

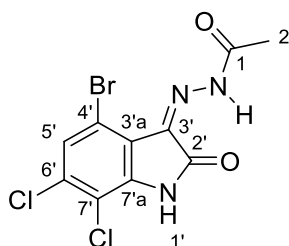
**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 162.8 (C-2'), 151.0 (C-1), 141.4 (C-7'a), 133.4 (C-3'), 133.3 (C-5'), 132.6 (C-6'), 121.9 (C-3'a), 113.8 (C-7'), 85.2 (C-4'), 82.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3441, 3004, 2986, 1763, 1689, 1599, 1562, 1487, 1367, 1124, 954, 836, 764, 644, 551, 460

**MS (ESI):** *m/z* = 458 [M-H]<sup>-</sup>, 456 [M-H]<sup>-</sup>, 454 [M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 453.9224 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> 453.9228

### (*Z*)-*N'*-(4-Brom-6,7-dichlor-2-oxoindolin-3-yliden)acetohydrazid (**150**)



C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 350.98

130 mg (0.442 mmol) 4-Brom-6,7-dichlorindolin-2,3-dion (**24**) werden zusammen mit 58 mg (0.78 mmol, 1.8 eq.) Acethydrazid in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.5 mL Eisessig versetzt. Das Gemisch wird 22 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension filtriert, der Filtrückstand wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 58 % 91 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 300 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 12.52 (s, 1 H, 1-NH), 11.88 (s, 1 H, 1'-NH), 7.57 (s, 1 H, 5'-H), 2.35 (s, 3 H, 2-H)

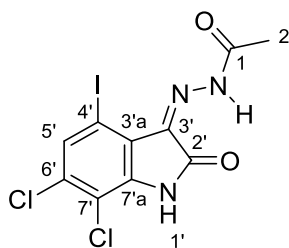
**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 172.3 (C-1), 162.0 (C-2'), 142.1 (C-7'a), 133.0 (C-6'), 131.8 (C-3'), 126.7 (C-5'), 118.6 (C-3'a), 113.2 (C-4', C-7'), 19.2 (C-2)

**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3422, 3114, 3082, 3022, 1720, 1692, 1608, 1572, 1459, 1447, 1410, 1365, 1310, 1272, 1173, 1153, 1035, 1007, 962, 840, 791, 766, 720, 672, 559, 534

**MS (ESI):** *m/z* = 354 [M-H]<sup>-</sup>, 352[M-H]<sup>-</sup>, 350[M-H]<sup>-</sup>, 348[M-H]<sup>-</sup>

**HRMS (ESI):** *m/z* = 347.8948 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> 347.8948

### (*Z*)-*N'*-(6,7-Dichlor-4-iod-2-oxoindolin-3-yliden)acetohydrazid (**151**)



C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 397.98

130 mg (0.381 mmol) 6,7-Dichlor-4-iodindolin-2,3-dion (**34**) werden zusammen mit 48 mg (0.65 mmol, 1.7 eq.) Acethydrazid in 5 mL absolutem Ethanol suspendiert und mit 0.5 mL Eisessig versetzt. Das Gemisch wird 22 Stunden lang bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension in 20 mL Wasser gegossen und filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

## EXPERIMENTELLER TEIL

**Ausbeute:** 75 % 113 mg gelber Feststoff

**Schmelzpunkt/-bereich:** 304 – 305 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 12.53 (s, 1 H, 1-NH), 11.91 (s, 1 H, 1'-NH), 7.78 (s, 1 H, 5'-H), 2.42 (s, 3 H, 2-H)

**<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 173.4 (C-1), 162.6 (C-2'), 142.2 (C-7'a), 133.1 (C-6), 133.0 (C-5'), 132.5 (C-3'), 121.7 (C-3'a), 114.0 (C-7'), 85.6 (C-4'), 19.8 (C-2)

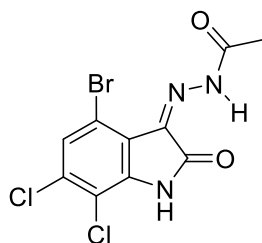
**IR:**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 3162, 3025, 1693, 1603, 1573, 1458, 1444, 1364, 1305, 1274, 1169, 1158, 1031, 1005, 854, 838, 791, 763, 718, 670, 552, 527

**MS (ESI):** *m/z* = 400 [M-H]<sup>-</sup>, 398 [M-H]<sup>-</sup>, 396 [M-H]<sup>-</sup>

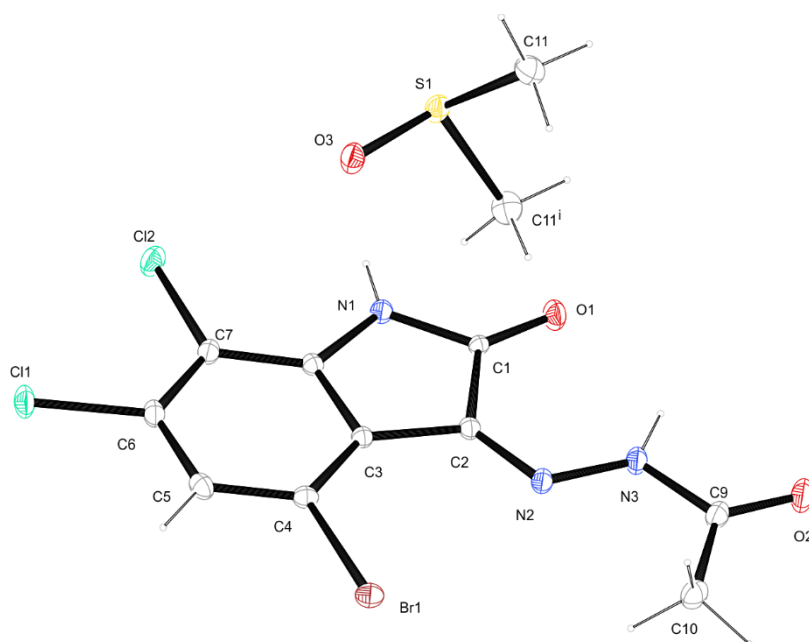
**HRMS (ESI):** *m/z* = 395.8805 [M-H]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> 395.8809

### 6.3 ANHANG ZU DEN KRISTALLSTRUKTUREN

Kristallstrukturdaten für Verbindung **150**



**150**



Crystallographic data. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>\_DMSO\_uv294\_bracher

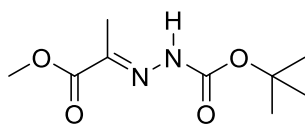
net formula	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
$M_r$ /g mol <sup>-1</sup>	429.12
crystal size/mm	0.100 × 0.030 × 0.020
$T$ /K	153.(2)
radiation	MoK $\alpha$
diffractometer	'Bruker D8 Venture TXS'
crystal system	monoclinic
space group	'P 1 21/m 1'
$a$ /Å	10.4180(4)
$b$ /Å	6.8464(2)

## EXPERIMENTELLER TEIL

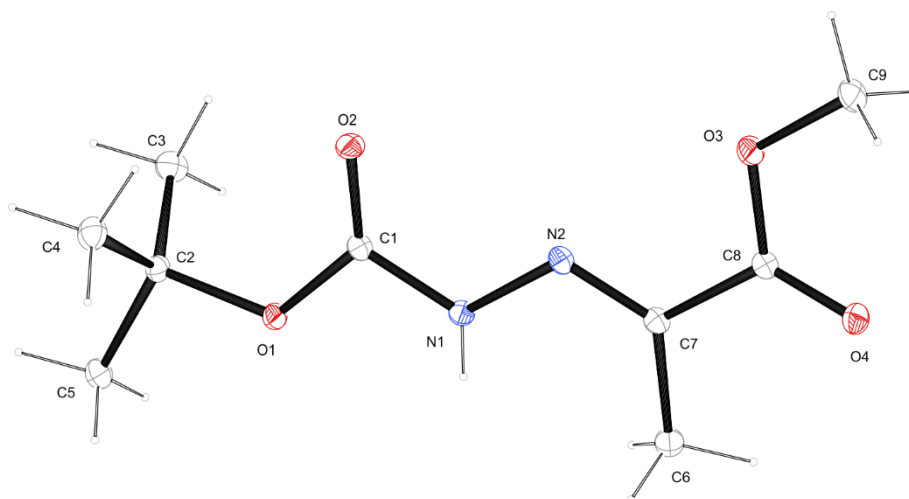
$a/\text{\AA}$	11.8162(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	106.5108(11)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	808.05(5)
$Z$	2
calc. density/ $\text{g cm}^{-3}$	1.764
$\mu/\text{mm}^{-1}$	3.017
absorption correction	Multi-Scan
transmission factor range	0.8575–0.9705
refls. measured	15807
$R_{\text{int}}$	0.0297
mean $\sigma(I)/I$	0.0197
$\theta$ range	3.477–28.278
observed refls.	2047
$x, y$ (weighting scheme)	0.0269, 0.9238
hydrogen refinement	C-H: constr, N-H: refxyz
refls in refinement	2156
parameters	136
restraints	0
$R(F_{\text{obs}})$	0.0251
$R_w(F^2)$	0.0668
$S$	1.069
shift/error <sub>max</sub>	0.001
max electron density/ $\text{e \AA}^{-3}$	1.199
min electron density/ $\text{e \AA}^{-3}$	−0.418

## EXPERIMENTELLER TEIL

### Kristallstrukturdaten für Verbindung **152**



**152**



Crystallographic data. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>\_uv251\_bracher

net formula	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
$M_r/\text{g mol}^{-1}$	216.24
crystal size/mm	0.100 × 0.100 × 0.080
$T/\text{K}$	100.(2)
radiation	MoK $\alpha$
diffractometer	'Bruker D8 Venture TXS'
crystal system	orthorhombic
space group	'P c a 21'
$a/\text{\AA}$	7.7085(2)
$b/\text{\AA}$	7.9329(3)
$c/\text{\AA}$	18.8123(7)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{\AA}^3$	1150.39(7)
$Z$	4
calc. density/ $\text{g cm}^{-3}$	1.249

## EXPERIMENTELLER TEIL

$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.098
absorption correction	Multi-Scan
transmission factor range	0.8634–0.9593
refls. measured	15665
$R_{\text{int}}$	0.0269
mean $\sigma(I)/I$	0.0191
$\theta$ range	3.359–28.271
observed refls.	2508
$x, y$ (weighting scheme)	0.0400, 0.2083
hydrogen refinement	C-H: constr, N-H: refall
Flack parameter	–0.1(3)
refls in refinement	2620
parameters	145
restraints	1
$R(F_{\text{obs}})$	0.0289
$R_w(F^2)$	0.0733
$S$	1.068
shift/error <sub>max</sub>	0.001
max electron density/e $\text{\AA}^{-3}$	0.178
min electron density/e $\text{\AA}^{-3}$	–0.184

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AMC	Aminomethylcumarin
Ar	Aryl
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
°C	Grad Celsius
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
Cbz	Carboxybenzyl
CI	chemical impact ionisation (chemische Ionisation)
Ci	Curie
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
dd	Doppeldublett
DNA	Desoxyribonukleinsäure
$\delta$	chemische Verschiebung in ppm
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
DTT	Dithiothreitol
EGTA	Ethylenglycol-bis(aminoethylether)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
EI	electron impact ionisation (Elektronenstoßionisation)
ESI	electrospray ionisation (Elektrosprayionisation)
et al.	et alia (und andere)
EtOH	Ethanol
eq.	Äquivalent/e



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

eV	Elektronenvolt
Exp.	Experiment
FSC	Flash-Säulen-Chromatographie
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometer
Hal	Halogen
HDAC	Histon-Deacetylase
HOAc	Essigsäure
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (hochaufgelöste Massenspektrometrie)
Hz	Hertz
h	Stunde/n
IC <sub>50</sub>	Konzentration des Inhibitors, bei der ein halbmaximaler Effekt am Enzym beobachtet wird
<i>i</i> -Pr	iso-Propyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hertz
Kat.	Katalysator
kV	Kilovolt
L	Liter
Lit.	Literatur
m	Multiplett
M	molar [mol/l]
MeOH	Methanol
Me	Methyl
Met	Metall
[M] <sup>+</sup>	Massenpeak bei CI
[M*] <sup>+</sup>	Massenpeak bei EI
[M±H] <sup>±</sup>	Massenpeak bei ESI
mg	Milligramm
Min.	Minute/n
mL	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

$m/z$	Masse pro Ladungseinheit
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
nM	nanomolar
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
n.i.	no inhibition
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (kernmagnetische Resonanz)
NOE	Nuclear Overhauser Effect
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
$\mu\text{L}$	Mikroliter
$\mu\text{M}$	mikromolar
Nu	Nucleophil
OAADPR	O-Acetyl-ADP-Ribose
o.ä.	oder ähnliches
ppm	parts per million
PG	Protecting group (Schutzgruppe)
Präz.	Präzipitation
rDNA	Ribosomale DNA
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
Tab.	Tabelle
<i>t</i> -BuOH	tert. Butanol
<i>tert.</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSCI	Trimethylsilylchlorid
UV	Ultraviolett
v.a.	vor allem
z. T.	zum Teil

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Bird, *Nature* **2007**, *447*, 396–398.
- [2] D. Simmons, *Nature Education* **2008**, *1*, 6.
- [3] G. Egger, G. Liang, A. Aparicio, P. A. Jones, *Nature* **2004**, *429*, 457–463.
- [4] R. Holliday, J. E. Pugh, *Science* **1975**, *187*, 226–232.
- [5] P. A. Jones, S. B. Baylin, *Nature Reviews Genetics* **2002**, *3*, 415–428.
- [6] B. Weinhold, *Environmental Health Perspectives* **2006**, *114*, A160.
- [7] [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Nucleosome\\_structure.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Nucleosome_structure.png).
- [8] E. L. Mersfelder, M. R. Parthun, *Nucleic Acids Research* **2006**, *34*, 2653–2662.
- [9] L. Mariño-Ramírez, M. G. Kann, B. A. Shoemaker, D. Landsman, *Expert Review of Proteomics* **2005**, *2*, 719–729.
- [10] B. D. Strahl, Allis, C. David, *Nature* **2000**, *403*, 41–45.
- [11] A. T. Annunziato, *Nature Education* **2008**, *1*, 26.
- [12] J. C. Hansen, *The EMBO Journal* **2012**, *31*, 1621–1623.
- [13] D. E. Olins, A. L. Olins, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2003**, *4*, 809–814.
- [14] T. Jenuwein, Allis, C. David, *Science* **2001**, *293*, 1074–1080.
- [15] B. C. Smith, J. M. Denu, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 5802–5803.
- [16] M. D. Jackson, M. T. Schmidt, N. J. Oppenheimer, J. M. Denu, *Journal of Biological Chemistry* **2003**, *278*, 50985–50998.
- [17] M. S. Finnin, J. R. Donigian, N. P. Pavletich, *Nature Structural Biology* **2001**, *8*, 621–625.
- [18] S.-i. Imai, C. M. Armstrong, M. Kaeberlein, L. Guarente, *Nature* **2000**, *403*, 795–800.
- [19] A. Vaquero, M. Scher, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst, L. Serrano, D. Reinberg, *Nature* **2007**, *450*, 440–444.
- [20] R.-H. Wang, K. Sengupta, C. Li, H.-S. Kim, L. Liu Cao, C. Xiao, S. Kim, X. Xu, Y. Zheng, B. Chilton, *Cancer Cell* **2008**, *14*, 312–323.
- [21] F. Picard, M. Kurtev, N. Chung, A. Topark-Ngarm, T. Senawong, R. Machado de Oliveira, M. Leid, M. W. McBurney, L. Guarente, *Nature* **2004**, *429*, 771–776.
- [22] Y. Liu, R. Dentin, D. Chen, S. Hedrick, K. Ravnskjaer, S. Schenk, J. Milne, D. J. Meyers, P. Cole, J. Y. III, J. Olefsky, L. Guarente, M. Montminy, *Nature* **2008**, *456*, 269–273.
- [23] M. C. Zillikens, J. B. J. van Meurs, F. Rivadeneira, N. Amin, A. Hofman, B. A. Oostra, E. J. Sijbrands, J. C. Witteman, H. A. Pols, C. M. van Duijn, A. G. Uitterlinden, *Diabetes* **2009**, *58*, 2828–2834.
- [24] M. C. Zillikens, J. B. J. van Meurs, E. J. G. Sijbrands, F. Rivadeneira, A. Dehghan, J. P. van Leeuwen, A. Hofman, C. M. van Duijn, J. C. Witteman, A. G. Uitterlinden, H. A. Pols, *Free Radical Biology and Medicine* **2009**, *46*, 836–841.

- [25] H. Vaziri, S. K. Dessain, E. Ng Eaton, S.-i. Imai, R. A. Frye, T. K. Pandita, L. Guarente, R. A. Weinberg, *Cell* **2001**, 107, 149–159.
- [26] J. Luo, A. Y. Nikolaev, S.-i. Imai, D. Chen, F. Su, A. Shiloh, L. Guarente, W. Gu, *Cell* **2001**, 107, 137–148.
- [27] B. J. North, B. L. Marshall, M. T. Borra, J. M. Denu, E. Verdin, *Molecular Cell* **2003**, 11, 437–444.
- [28] T. Nakagawa, L. Guarente, *Journal of Cell Science* **2011**, 124, 833–838.
- [29] R. A. McCord, E. Michishita, T. Hong, E. Berber, L. D. Boxer, R. Kusumoto, S. Guan, X. Shi, O. Gozani, A. L. Burlingame, V. A. Bohr, K. F. Chua, *Aging (Albany NY)* **2009**, 1, 109–121.
- [30] E. Michishita, R. A. McCord, E. Berber, M. Kioi, H. Padilla-Nash, M. Damian, P. Cheung, R. Kusumoto, Kawahara, Tiara L. A., Barrett, J. Carl, H. Y. Chang, V. A. Bohr, T. Ried, O. Gozani, K. F. Chua, *Nature* **2008**, 452, 492–496.
- [31] T. L. Kawahara, E. Michishita, A. S. Adler, M. Damian, E. Berber, M. Lin, R. A. McCord, K. C. Ongaigui, L. D. Boxer, H. Y. Chang, K. F. Chua, *Cell* **2009**, 136, 62–74.
- [32] E. Ford, R. Voit, G. Liszt, C. Magin, I. Grummt, L. Guarente, *Genes & Development* **2006**, 20, 1075–1080.
- [33] J. Hu, H. Jing, H. Lin, *Future medicinal chemistry* **2014**, 6, 945–966.
- [34] H. Jing, H. Lin, *Chemical Reviews* **2015**, 115, 2350–2375.
- [35] R. Neugebauer, W. Sippl, M. Jung, *Current Pharmaceutical Design* **2008**, 14, 562–573.
- [36] J. M. Villalba, F. J. Alcaín, *BioFactors* **2012**, 38, 349–359.
- [37] A. D. Napper, J. Hixon, T. McDonagh, K. Keavey, J.-F. Pons, J. Barker, W. T. Yau, P. Amouzegh, A. Flegg, E. Hamelin, R. J. Thomas, M. Kates, S. Jones, M. A. Navia, J. O. Saunders, P. S. DiStefano, R. Curtis, *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, 8045–8054.
- [38] B. Suenkel, F. Fischer, C. Steegborn, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23, 143–146.
- [39] N. Ong, *Diplomarbeit*, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, **2010**.
- [40] K. Huber, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2007**.
- [41] K. Huber, J. Schemies, U. Uciechowska, J. M. Wagner, T. Rumpf, F. Lewrick, R. Süss, W. Sippl, M. Jung, F. Bracher, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 53, 1383–1386.
- [42] D. Mannavola, P. Coco, G. Vannucchi, R. Bertuelli, M. Carletto, P. G. Casali, P. Beck-Peccoz, L. Fugazzola, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2007**, 92, 3531–3534.
- [43] J. Lugin, E. Ciarlo, A. Santos, G. Grandmaison, I. Dos Santos, D. Le Roy, T. Roger, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* **2013**, 1833, 1498–1510.

- [44] J. Schemies, *Dissertation Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau* **2010**.
- [45] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, 95, 2457–2483.
- [46] H. G. Guðmundsson, "The Suzuki-Miyaura Reaction and Boron Reagents – Mechanism, Synthesis and Application", **URL:**  
<http://anderson.chem.ox.ac.uk/files/reviews/hg-tt14-suzuki-boron.pdf>.
- [47] F.-S. Han, *Chemical Society Reviews* **2013**, 42, 5270–5298.
- [48] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 4020–4028.
- [49] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc, **2004**.
- [50] J. K. Stille, *Angewandte Chemie International Edition* **1986**, 25, 508–524.
- [51] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47, 6338–6361.
- [52] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chemical Science* **2011**, 2, 27–50.
- [53] R. Chinchilla, C. Najera, *Chemical Society Reviews* **2011**, 40, 5084–5121.
- [54] M. Ghandi, A. Yari, S. J. T. Rezaei, A. Taheri, *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 4724–4726.
- [55] D. Derbyshire, W. A. Waters, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1950**, 573–577.
- [56] N. M. Przheval'skii and I. I. Grandberg, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1982**, 18, 716–719.
- [57] M. Sechi, L. Sannia, F. Carta, M. Palomba, R. Dallochio, A. Dessì, M. Derudas, Z. Zawahir, N. Neamati, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **2005**, 16, 41–61.
- [58] T. Sandmeyer, *Helvetica Chimica Acta* **1919**, 2, 234–242.
- [59] C. Marvel, G. Hiers, *Organic Syntheses* **1941**, *Collective Volume 1*, 327.
- [60] S. Garden, J. Torres, A. A. Ferreira, R. Silva, A. Pinto, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 1501–1504.
- [61] W. Prinz, A. Kayle, P. Levy, *Journal of Chemical Research (M)* **1978**, 1347–1370.
- [62] G. W. Rewcastle, H. S. Sutherland, C. A. Weir, A. G. Blackburn, W. A. Denny, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 8719–8721.
- [63] J. Hlavác, R. Buchtík, J. Slouka, P. Hradil, I. Wiedermannová, *Arkivoc* **2003**, 22–28.
- [64] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, WILEY-VCH, Weinheim, **1998**.
- [65] R. Brückner, *Advanced Organic Chemistry. Reaction Mechanisms*, Academic Press Inc., **2002**.
- [66] A. Stoll, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2007**.

- [67] G. A. Olah, Q. Wang, G. Sandford, G. K. Surya Prakash, *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, 3194–3195.
- [68] A. Klapars, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 14844–14845.
- [69] B. L. Hayes, *Microwave Synthesis - Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, **2002**.
- [70] R. Martin, S. L. Buchwald, *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 1461–1473.
- [71] E. Welin, "Mechanistic Insights into Cross Coupling Reactions", **URL:** [https://www.princeton.edu/chemistry/macmillan/group-meetings/ERW\\_CrossCouplingMechanisticInsights.pdf](https://www.princeton.edu/chemistry/macmillan/group-meetings/ERW_CrossCouplingMechanisticInsights.pdf).
- [72] R. F. Heck, *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 6707–6714.
- [73] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1971**, 44, 581.
- [74] K. Schwetlick, D. Pavel, P. Metz, W. Habicher, E. Fanghänel, G. Domschke, R. Beckett, H. Becker in *Organikum*, WILEY-VCH, **2001**.
- [75] U. Dunkel, *Dissertation*, Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig, **2007**.
- [76] F. Bouchikhi, F. Anizon, P. Moreau, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 2705–2710.
- [77] J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J.-H. Xu, Y. Pan, Z. Zhang, *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 5428–5432.
- [78] R. Contreras, J. M. Grevy, Z. García-Hernández, M. Göizado-Rodríguez, B. Wrackmeyer, *Heteroatom Chemistry* **2001**, 12, 542–550.
- [79] C. Sambigao, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chemical Society Reviews* **2014**, 43, 3525–3550.
- [80] F. Monnier, M. Taillefer, *Angewandte Chemie* **2009**, 121, 7088–7105.
- [81] A. J. Paine, *Journal of the American Chemical Society* **1987**, 109, 1496–1502.
- [82] I. Goldberg, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1906**, 39, 1691–1692.
- [83] A. Dermatakis, K.-C. Luk, W. DePinto, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, 11, 1873–1881.
- [84] J. Clayden, S. Warren, N. Greeves, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, **2000**.
- [85] W.-S. Huang, X. Zhu, Y. Wang, M. Azam, D. Wen, R. Sundaramoorthi, Thomas, R. Mathew, S. Liu, G. Banda, S. P. Lentini, S. Das, Q. Xu, J. Keats, F. Wang, S. Wardwell, Y. Ning, J. T. Snodgrass, M. I. Broudy, K. Russian, G. Q. Daley, J. Iulucci, D. C. Dalgarno, T. Clackson, T. K. Sawyer, W. C. Shakespeare, *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52, 4743–4756.
- [86] W.-S. Huang, W. C. Shakespeare, *Synthesis* **2007**, 2121–2124.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [87] T. Maejima, Y. Shimoda, K. Nozaki, S. Mori, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2012**, 68, 1712–1722.
- [88] T. Hattori, J. Sakamoto, N. Hayashizaka, S. Miyano, *Synthesis* **1994**, 199–202.
- [89] M. F. Semmelhack, H. Rhee, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 1395–1398.
- [90] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Sixth Edition*, John Wiley & Sons, Inc., **2007**.
- [91] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, 248, 2337–2364.
- [92] B. P. Fors, D. A. Watson, M. R. Biscoe, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 13552–13554.
- [93] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 5969–5970.
- [94] J. F. Hartwig, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37, 2046–2067.
- [95] J. Yin, S. L. Buchwald, *Organic Letters* **2000**, 2, 1101–1104.
- [96] R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, 15, 2755–2763.
- [97] D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chemical Science* **2010**, 2, 57.
- [98] A. M. Johns, Z. Liu, J. F. Hartwig, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, 46, 7259–7261.
- [99] I. Mangion, "Buchwald-Hartwig Chemistry", **URL:**  
<https://www.princeton.edu/chemistry/macmillan/group-meetings/powerpoint-ian-buchhart.pdf>.
- [100] M. C. Harris, O. Geis, S. L. Buchwald, *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 6019–6022.
- [101] R. A. Altman, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Nature Protocols* **2007**, 2, 2881–2887.
- [102] J. Magano, A. Akin, M. H. Chen, K. Giza, J. Moon, J. Saenz, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* **2008**, 38, 3631–3639.
- [103] F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Annalen der Chemie* **1993**, 837–839.
- [104] P. Renaud, E. Lacôte, L. Quaranta, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 2123–2126.
- [105] "Byproducts of tin based reactions", **URL:**  
[https://www.scripps.edu/shenvi/Education\\_files/work%20up%20tips.pdf](https://www.scripps.edu/shenvi/Education_files/work%20up%20tips.pdf).
- [106] J. E. Leibner, J. Jacobus, *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 449–450.
- [107] J. M. Berge, S. M. Roberts, *Synthesis* **1979**, 1979, 471–472.
- [108] A. Wolfgardt, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2012**.
- [109] A. K. Chakraborti, S. Rudrawar, A. Kondaskar, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 2004, 3597–3600.

- [110] D. Prajapati, K. C. Lekhok, J. S. Sandhu, A. C. Ghosh, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1996**, 959–960.
- [111] A. K. Chakraborti, S. Bhagat, S. Rudrawar, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7641–7644.
- [112] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 4218–4223.
- [113] P. L. deBenneville, J. H. Macartney, *Journal of the American Chemical Society* **1950**, 72, 3073–3075.
- [114] A. Lukasiewicz, *Tetrahedron* **1963**, 19, 1789–1799.
- [115] W. Kuhn, US 6624330 B2, **2003**.
- [116] T. A. Popp, E. Uhl, D. N. Ong, S. Dittrich, F. Bracher, *Tetrahedron* **2016**, 1668–1674.
- [117] A. Poschalko, S. Welzig, M. Treu, S. Nerdinger, K. Mereiter, U. Jordis, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1513–1518.
- [118] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc, **2004**.
- [119] B. C. Challis, H. S. Rzepa, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1975**, 1822–1826.
- [120] G. Zeni, R. C. Larock, *Chemical Reviews* **2006**, 106, 4644–4680.
- [121] C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45, 1066–1081.
- [122] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart [u.a.], **2012**.
- [123] C. K. Chung, P. G. Bulger, B. Kosjek, K. M. Belyk, N. Rivera, M. E. Scott, G. R. Humphrey, J. Limanto, D. C. Bachert, K. M. Emerson, *Organic Process Research & Development* **2013**, 18, 215–227.
- [124] S. Ueda, T. Okada, H. Nagasawa, *Chemical Communications* **2010**, 46, 2462–2464.
- [125] M. Chakrabarty, T. Kundu, Y. Harigaya, *Synthetic Communications* **2006**, 36, 2069–2077.
- [126] P. G. M. Wuts, T. W. Greene (Eds.) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, **2006**.
- [127] J. Wang, Y.-L. Liang, J. Qu, *Chemical Communications* **2009**, 5144–5146.
- [128] C. Zinelaabidine, O. Souad, J. Zoubir, B. Malika, A. Nour-Eddine, *International Journal of Chemistry* **2012**, 4.
- [129] B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 3343–3346.
- [130] V. V. Namboodiri, R. S. Varma, *Green Chemistry* **2001**, 3, 146–148.
- [131] S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 6095–6097.
- [132] G. W. Kabalka, V. Namboodiri, L. Wang, *Chemical Communications* **2001**, 775.
- [133] G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Organic Letters* **1999**, 1, 1423–1425.



- [134] B. Basu, P. Das, S. Das, *Current Organic Chemistry* **2008**, 12, 141–158.
- [135] Q. Han, H.-Y. Li, Y. Zafrani, E. Gershonov, I. Columbus, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2011**.
- [136] D. M. B. Villemin, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* **1998**, 28, 3201–3208.
- [137] B. S. Nader, J. A. Cordova, K. E. Reese, C. L. Powell, *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 2898–2901.
- [138] J.-J. Liu, F. Konzelmann, K.-C. Luk, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 2545–2548.
- [139] M. Jha, T.-Y. Chou, B. Blunt, *Tetrahedron* **2011**, 67, 982–989.
- [140] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 1133–1135.
- [141] E. Limé, R. E. Meadows, N. Lill, O. Sten, P.-O. Norrby, Y. Sunesson, *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 79, 11961–11969.
- [142] J. Boutagy, R. Thomas, *Chemical Reviews* **1974**, 74, 87–99.
- [143] A. Teichert, K. Jantos, K. Harms, A. Studer, *Organic Letters* **2004**, 6, 3477–3480.
- [144] Z. Wang in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc, **2010**.
- [145] L. Streckowski, M. Visnick, M. A. Battiste, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 5603–5606.
- [146] L. F. van Staden, D. Gravestock, D. J. Ager, *Chemical Society Reviews* **2002**, 31, 195–200.
- [147] G. Bartoli, *Accounts of Chemical Research* **1984**, 17, 109–115.
- [148] G. Bartoli, M. Bosco, G. Baccolini, *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45, 522–524.
- [149] S. J. Bentley, D. J. Milner, *Journal of Organometallic Chemistry* **1993**, 447, 1–3.
- [150] K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 698–703.
- [151] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, 42, 4302–4320.
- [152] J. Muzart, A. Riahi, *Synthetic Communications* **1991**, 21, 1247–1250.
- [153] R. Okazaki, N. Tokitoh, *Accounts of Chemical Research* **2000**, 33, 625–630.
- [154] M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061–5087.
- [155] M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 2003, 1929–1958.
- [156] R.A. Cherkasov, G.A. Kuttyrev, A.N. Pudovik, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2567–2624.
- [157] S. Scheibye, R. Shabana, S.-O. Lawesson, C. Rømming, *Tetrahedron* **1982**, 38, 993–1001.
- [158] H. E. Dweedar, H. Mahrous, H. S. Ibrahim, H. A. Abdel-Aziz, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 78, 275–280.

- [159] W. H. Miles, E. A. Dethoff, H. H. Tuson, G. Ulas, *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 2862–2865.
- [160] W. Walter, K.-J. Reubke, *Chemische Berichte* **1970**, 103, 2197–2207.
- [161] M. J. Deetz, C. C. Forbes, M. Jonas, J. P. Malerich, B. D. Smith, O. Wiest, *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 3949–3952.
- [162] W. H. Pirkle, K. A. Simmons, C. W. Boeder, *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 4891–4896.
- [163] A. Neuberger, L. L. M. Van Deenen, *Stereochemistry. New comprehensive Biochemistry Volume 3*, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, **1982**.
- [164] K. Weiss, C. H. Warren, G. Wettermark, *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93, 4658–4663.
- [165] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, WILEY-VCH, Weinheim, **2013**.
- [166] A. L. Moraczewski, L. A. Banaszynski, A. M. From, C. E. White, B. D. Smith, *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 7258–7262.
- [167] S. Grzesiek, F. Cordier, V. Jaravine, M. Barfield, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2004**, 45, 275–300.
- [168] T. Mosmann, *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65, 55–63.
- [169] A. Primot, B. Baratte, M. Gompel, A. Borgne, S. Liabeuf, J.-L. Romette, E.-h. Jho, F. Costantini, L. Meijer, *Protein Expression and Purification* **2000**, 20, 394–404.
- [170] S. Leclerc, M. Garnier, R. Hoessel, D. Marko, J. A. Bibb, G. L. Snyder, P. Greengard, J. Biernat, Y.-Z. Wu, E.-M. Mandelkow, G. Eisenbrand, L. Meijer, *Journal of Biological Chemistry* **2001**, 276, 251–260.
- [171] T. Tahtouh, J. M. Elkins, P. Filippakopoulos, M. Soundararajan, G. Burgy, E. Durieu, C. Cochet, R. S. Schmid, D. C. Lo, F. Delhommel, A. E. Oberholzer, L. H. Pearl, F. Carreaux, J.-P. Bazureau, S. Knapp, L. Meijer, *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55, 9312–9330.
- [172] J. Reinhardt, Y. Ferandin, L. Meijer, *Protein Expression and Purification* **2007**, 54, 101–109.
- [173] F. D. Popp, *Journal of Medicinal Chemistry* **1970**, 13, 1017–1018.
- [174] G. E. Hardtmann, US 4160032 A, **1979**.
- [175] B. Heltweg, J. Trapp, M. Jung, *Methods* **2005**, 36, 332–337.
- [176] J. Trapp, A. Jochum, R. Meier, L. Saunders, B. Marshall, C. Kunick, E. Verdin, P. Goekjian, W. Sippl, M. Jung, *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49, 7307–7316.
- [177] V. M. Nayagam, X. Wang, Y. C. Tan, A. Poulsen, K. C. Goh, T. Ng, H. Wang, H. Y. Song, B. Ni, M. Entzeroth, W. Stünkel, *Journal of Biomolecular Screening* **2006**, 11, 959–967.